

Etude pharmacodynamique et expérimentale DE LA COMBINAISON

des sels biliaires et de l'argent colloïdal

APPLICATIONS CLINIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 14 Mars 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles ESCOFFIER

Vétérinaire major de 2^me classe au 2^me Dragons

né à Bourg-de-Péage (Drôme), le 17 décembre 1884



LYON

—
Imprimerie Jean DEPRELLE
ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1923

Etude pharmacodynamique et expérimentale

DE LA COMBINAISON

des sels biliaires et de l'argent colloïdal

APPLICATIONS CLINIQUES

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1922-1923. — N° 86

Etude pharmacodynamique et expérimentale
DE LA COMBINAISON
des sels biliaires et de l'argent colloïdal

APPLICATIONS CLINIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 14 Mars 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles ESCOFFIER

Vétérinaire major de 2^me classe au 2^me Dragons

né à Bourg-de-Péage (Drôme), le 17 décembre 1884



LYON

—
Imprimerie Jean DEPRELLE
ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire. M. HUGOUNENQ
 Doyen. MM. J. LÉPINE
 Assesseur. ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER
		ROQUE
Cliniques chirurgicales	}	BARD
		TIXIER
Clinique obstétricale et Accouchements		BERARD
Clinique ophtalmologique		COMMANDEUR
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		ROLLET
Clinique neurologique et psychiatrique		NICOLAS
Clinique des maladies des enfants		LEPINE (J.)
Clinique des maladies des femmes		WEILL
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		POLLOSSON (A.)
Clinique des maladies des voies urinaires		LANNOIS
Clinique chirurgicale des maladies des enfants		ROCHET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		NOVE-JOSSERAN
Chimie biologique		CLUZET
Chimie organique et Toxicologie		HUGOUNENQ
Matière médicale et Botanique		MOREL
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BRETIN
Anatomie		GUIART
Histologie		LATAPIET
Physiologie		POLICART
Pathologie interne		DOYON
Pathologie et Thérapeutique générales		COLLET
Anatomie pathologique		MOURIQUAND
Chirurgie opératoire		PAVIOI
Médecine expérimentale et comparée		VILLARD
Médecine légale		ARLOING (F.)
Hygiène		ETIENNE MARTIN
Thérapeutique		COURMONT (P)
Pharmacologie		PIC
		MOREAU

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargés d'un cours de :	Pathologie externe	VALLAS
—	Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
—	Chimie minérale	BARRAL
—	Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Embryologie	NOEL
Orthopédie	LAROYENNE
Puériculture et hygiène de la première enfance	CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	TRILLAT	FAVRE
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	FLORENCE G.	NOEL, chargé des
TAVERNIER	PIERY	ROCHAIX	fonction
CADE	COTTE	CORDIER	
GARIN	DUROUX	ROUBIER	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. NICOLAS, Président ; ARLOING, Assesseur
 MM. L. THÉVENOT et SARVONAT, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PRESIDENT EMILE LOUBET

Modeste témoignage de reconnaissance
pour l'intérêt qu'il a daigné nous porter
en maintes circonstances.

A MONSIEUR PAUL LOUBET

CONSEILLER RÉFÉRENDIAIRE A LA COUR DES COMPTES

Avec l'expression de notre fidèle attachement. Nous n'oublions pas avec quelle bienveillante sollicitude il nous a toujours accueilli.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TIXIER

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

CHIRURGIEN DE L'HOTEL-DIEU

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Témoignage de profonde reconnaissance pour le dévouement avec lequel il a prodigué à l'un des nôtres sa haute science chirurgicale. Nous garderons un souvenir ineffaçable de ce maître et de son enseignement.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

PROFESSEUR DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITQUES

MÉDECIN DE L'ANTIQUAILLE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. C'est une grande faveur dont nous apprécions le prix et dont nous le remercions bien respectueusement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. ARLOING

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

A L'UNIVERSITÉ DE LYON

MEMBRE CORRÉSPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Bien faibles remerciements pour la bienveillance, la cordialité qu'il n'a cessé de nous montrer au cours de nos études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ P. SAVY

MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Pendant deux ans, nous avons suivi son lumineux enseignement clinique au lit du malade. Nous lui devons le meilleur de notre instruction médicale pratique. Nous le remercions du bienveillant accueil qu'il nous a toujours réservé.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ

LUCIEN THEVENOT

Vifs remerciements pour la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAVRE

MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU

Qui fut pour nous un maître accueillant et dont l'enseignement présente un intérêt toujours nouveau.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ P. BONNET

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Dont nous avons su apprécier les bons conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BUSSY

A MONSIEUR LE DOCTEUR MASSIA

Que nous ont communiqué obligeamment leurs observations et ne nous ont pas ménagé leurs conseils.

A. MONSIEUR
LE VÉTÉRINAIRE INSPECTEUR DASSONVILLE

INSPECTEUR DU SERVICE VÉTÉRINAIRE DE L'ARMÉE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A qui nous adressons l'hommage de
notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE VÉTÉRINAIRE PRINCIPAL TASSET

DIRECTEUR DU SERVICE VÉTÉRINAIRE DE LA XIV^e RÉGION

ET DU GOUVERNEMENT MILITAIRE DE LYON

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il a été notre maître : son enseignement nous fut d'une précieuse utilité. Actuellement nous apprécions la bienveillante autorité du chef, à qui nous renouvelons l'assurance de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE VÉTÉRINAIRE PRINCIPAL CARRÉ

DIRECTEUR DU SERVICE VÉTÉRINAIRE DE LA XV^e RÉGION

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il nous est particulièrement agréable de lui témoigner notre reconnaissance. Nous n'oublierons jamais tout ce qu'il a fait pour nous, tandis qu'il était Directeur du Service Vétérinaire de l'Armée d'Orient.

A NOS CHEFS DE L'ARMÉE

A MONSIEUR LE COLONEL DONOP
COMMANDANT LE 2^e RÉGIMENT DE DRAGONS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage de notre respect et de notre
dévouement.

A NOS CAMARADES DU SERVICE VÉTÉRINAIRE
DE L'ARMÉE ET DU 2^e DRAGONS

A NOS AMIS

AVANT-PROPOS

Avant de demander à notre jury de thèse de vouloir bien consacrer par un jugement favorable la fin de nos études, il nous est particulièrement agréable de pouvoir témoigner notre reconnaissance à nos maîtres et à nos chefs.

Au cours de notre existence déjà longue, nous avons eu l'honneur d'être l'élève de maîtres éminents autant que bienveillants et d'avoir des chefs d'une autorité scientifique incontestable et pleins d'indulgence. Tous ont facilité notre tâche. A tous, nous disons, respectueusement, merci. C'est à nos maîtres de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon qu'iront d'abord nos remerciements. Nous leur devons une large part de notre instruction médicale et scientifique.

Dans la vieille « Académie » toute rayonnante du génie de Chauveau, nous avons eu le grand honneur d'être l'élève de S. Arloing et de suivre son brillant enseignement de la physiologie. Nous saluons respectueusement la mémoire de ce Maître dont l'œuvre constitue une des gloires de l'Ecole lyonnaise.

Monsieur le Professeur Porcher nous a toujours montré une grande sollicitude pendant que nous étions son élève de laboratoire et après notre sortie de l'Ecole Vétérinaire. Qu'il soit assuré de notre profond attachement.

A Monsieur le Professeur Lesbre, directeur de l'Ecole

Vétérinaire, membre correspondant de l'Académie de Médecine, nous adressons l'expression de tout notre respect. Nous gardons un souvenir ineffaçable de son enseignement de l'anatomie comparée et de sa grande érudition que, seule, égale sa modestie.

Monsieur le Vétérinaire Principal Tasset voudra bien accepter l'expression de notre infinie reconnaissance. Il a toujours été pour nous un chef bienveillant. A chaque instant, il nous a aidé de ses conseils et nous a facilité notre tâche. Grâce à lui, nous avons pu mener à bien nos études. Ces quelques mots au début de notre travail inaugural ne sont qu'un bien faible témoignage de la gratitude dont nous lui sommes redevable. -

A la Faculté de Médecine de Lyon, nous avons reçu partout le meilleur accueil. Nous avons eu la joie de profiter de notre mieux de l'enseignement de maîtres éminents dont nous gardons un respectueux souvenir.

Monsieur le Professeur F. Arloing a bien voulu s'intéresser à nous. Il nous l'a montré en maintes circonstances. Nous sommes heureux de pouvoir travailler encore sous sa direction et de recevoir à chaque instant ses conseils éclairés. C'est pour nous une grande satisfaction de lui dire aujourd'hui notre affectueux attachement et de le remercier de tout cœur.

Monsieur le Professeur agrégé Sarvonat nous a inspiré le sujet de cette thèse. Il ne nous a pas ménagé ses conseils et nous a fourni une abondante documentation. Qu'il accepte nos bien sincères remerciements. Nous conservons de lui le souvenir d'un savant d'une activité inlassable et d'un homme plein de bonté.

INTRODUCTION

L'action antiseptique et germicide d'un grand nombre de sels de métaux lourds est d'une connaissance très ancienne. Parmi ces sels, l'azotate d'argent a eu, au cours de la période antiseptique, une vogue considérable. Mais ce sel n'était pas sans inconvénients et son emploi demeurait délicat. C'est pourquoi, à l'instigation des médecins, les chimistes ont cherché à mettre à la disposition de la thérapeutique des dérivés conservant l'action bactéricide des sels de métaux lourds sans présenter leurs inconvénients.

Partant de cette idée on s'est orienté vers la synthèse de nouvelles combinaisons de l'argent. On a d'abord essayé de remplacer les sels minéraux solubles par des sels insolubles, ou des sels d'acides organiques moins hydrolysés. Puis on a combiné les métaux à des substances organiques à molécules compliquées telles que gélatines albumines et leurs produits de dédoublement. Par ces artifices on est arrivé à des combinaisons dont les solutions aqueuses ne possèdent plus d'ions métalliques, ne réagissent plus avec les réactifs, tels que l'acide sulfhydrique, ne précipitent plus l'albumine du sérum.

Les dérivés ainsi obtenus appelés combinaisons « à métal masqué » ont une causticité et une toxicité amoindries. Pour arriver au même but on a utilisé également les propriétés des métaux à l'état colloïdal.

Cette catégorie ne saurait être séparée des précédentes, car quelques sels d'acides compliqués et des combinaisons masquées avec certaines matières albuminoïdes présentent également un certain caractère colloïdal. Ainsi un grand nombre de méthodes ont fait naître beaucoup de composés de l'argent. Il en est pour l'argent comme pour les composés organiques de l'arsenic : on a cherché des combinaisons stables et de moins en moins toxiques.

Les divers composés argentiques ont eu une fortune fort inégale. Certains n'ont été utilisés que dans les pays où ils ont pris naissance, d'autres ont franchi les frontières et ont eu une aire de dispersion plus ou moins considérable.

Il en est qui, ont eu un grand retentissement dans le domaine thérapeutique et ont donné des résultats indéniables dans de nombreuses affections, alors que certains autres n'ont eu que des indications très limitées.

L'étude de tous ces composés de l'argent se retrouve éparse dans un grand nombre d'ouvrages. Nous avons cru être utile en les groupant dans la première partie de notre travail. Mais, en outre, en étudiant ces divers composés de l'argent, nous avons eu pour but d'en montrer les avantages et les inconvénients, afin de posséder des éléments nous permettant de les comparer avec le nouveau composé de l'argent qui fait l'objet de notre étude.

Ainsi, dans la première partie de ce travail, nous aurons en vue les divers sels et combinaisons organiques de l'argent. Nous réserverons la deuxième partie à l'étude du produit résultant de la combinaison des sels biliaries et de l'argent colloïdal,

PREMIÈRE PARTIE

Il existe un sel d'argent principal : le nitrate d'argent. Nous lui consacrerons un chapitre. Mais après lui viennent en nombre imposant les composés argentiques, pour lesquels une classification est difficile à établir.

Adopter pour leur description l'ordre chronologique de leur apparition est une méthode assurément bien peu scientifique ; c'est pourquoi il nous a paru préférable de grouper ces médicaments en prenant pour base les substances qui ont été combinées à l'argent. En outre, il est des substances dans lesquelles l'argent est à l'état colloïdal ; obligatoirement, elles doivent être groupées dans un chapitre à part.

Ceci dit, nous pouvons diviser cette première partie en quatre chapitres :

CHAPITRE I. — Le nitrate d'argent.

CHAPITRE II. — Les combinaisons de l'argent avec les matières protéiques.

CHAPITRE III. — Les combinaisons de l'argent avec des dérivés de l'albumine de moins en moins complexes, et les sels organiques d'argent.

CHAPITRE IV. — Les solutions d'argent colloïdal.

CHAPITRE I

LE NITRATE D'ARGENT

L'argent est très anciennement connu en thérapeutique. Depuis les temps les plus reculés, en Thessalie, on recouvrait les plaies avec des pièces d'argent, et on savait que les mets se conservaient mieux dans les vases d'argent.

Les alchimistes et, plus tard, les médecins arabes, Avicenne, Almacyor connurent et employèrent l'argent métallique à l'intérieur en limailles ou régules, contre les cardiopathies et les affections cérébrales.

L'arabe Geber (Abu Musa Oschafar el Solzi) au VIII^e siècle, qui avait déjà enseigné la préparation de l'eau forte, mentionna pour la première fois le nitrate d'argent.

Au XVI^e siècle, ce corps remplaça les régules et fut fondu en crayons de pierre infernale (nitras argenti fusus) par Glaser. Depuis cette époque, le nitrate d'argent fut utilisé dans les affections externes les plus diverses.

Le nitrate d'argent existe sous deux états :

1^o à l'état cristallisé.

2^o fondu et coulé en crayons.

1° *Nitrate d'argent cristallisé.* — Obtenu en mélangeant une partie d'argent de coupelle pour deux parties d'acide azotique à 33°. Par chauffage au bain-marie l'argent se dissout en même temps que se dégagent des vapeurs nitreuses en quantité considérable. Le sel se dépose en paillettes cristallines.

On évapore l'excès d'acide et on reprend ensuite plusieurs fois par l'eau chaude en faisant cristalliser de nouveau jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de vapeurs nitreuses. On obtient ainsi de larges cristaux rhomboïdaux blancs, transparents, aplatis, d'une saveur métallique, astringente, désagréable. Le nitrate d'argent est soluble dans son poids d'eau. Les solutions noircissent à la lumière quand elles contiennent des impuretés, mais les solutions chimiquement pures restent claires.

Le nitrate d'argent tache le linge et la peau en noir, il forme, avec les chlorures, un précipité blanc de chlorure d'argent qui noircit à la lumière et qui se dissout dans l'ammoniaque.

2° *Nitrate d'argent fondu.* — Préparé en plaçant dans un creuset d'argent ou de platine de l'azotate d'argent cristallisé, on chauffe jusqu'à fusion tranquille et on coule dans une lingotière. C'est ainsi qu'on obtient les crayons qu'on conserve dans la graine de lin.

Le nitrate d'argent a un pouvoir bactéricide intense qui fut mis en lumière en 1869. Au cours de ses célèbres expériences dans lesquelles il découvrit le milieu de culture optimum pour l'*Aspergillus niger*, Raùlin montra que le nitrate d'argent, à la dose infinitésimale de 1/1.600.000, arrêta la végétation de l'*Aspergillus niger*. « Cette parti-

« cularité, disait-il, s'explique par l'action chimique du
« liquide artificiel sur le métal qui se transforme en pro-
« portion minime en sel d'argent, lequel réagit à son tour
« sur le développement d'un mycelium. »

Cette découverte du liquide Raulin, qui introduisait en bactériologie la notion si importante de l'influence de la nature du milieu sur la différenciation des germes, ouvrit à cette époque des horizons nouveaux en pathologie. On entrevoyait déjà la défaite des virus dans la lutte contre l'organisme. Notre regretté maître, le professeur S. Arloing, dans son livre « Les Virus », sut bien vite, avec raison, modérer cet enthousiasme. Il s'exprime ainsi : « L'influence stérilisante de l'argent à dose im-
« dénable a été saisie avec empressement par les auteurs,
« pour expliquer la spécificité de quelques médications et
« pour concevoir l'espérance d'en rencontrer une pour
« chaque maladie virulente ou tout au moins de pouvoir
« arrêter par l'administration de substances antisepti-
« ques ou microbicides l'évolution des maladies à virus.
« Malheureusement on a échoué dans plusieurs tentatives
« d'antisepsie médicale et l'on a été surpris parce qu'on
« ne s'était pas rendu compte qu'en versant un microbi-
« cide dans le tube digestif, dans le tissu conjonctif sous-
« cutané ou le système circulatoire d'une malade, on était
« loin d'opérer dans des conditions aussi simples qu'en
« les ajoutant au liquide Raulin. »

En 1885, Kreisse vit que la culture du gonocoque est arrêtée par l'addition de 0,50 % de nitrate d'argent.

Behring, en 1887, expérimenta l'action du nitrate d'argent sur les spores du charbon. Il démontra qu'à la dose de 1/80.000 leur végétation est entravée.

L'expérimentation de l'action du nitrate d'argent sur divers microbes a donné les résultats suivants à Schœffer :

Le bacillus prodigiosus est tué par une solution à 1/4000 en une heure et en une demi-heure dans le bouillon.

Le bacille pyocyanique dans l'eau disparaît au bout d'une heure et quart avec la solution à 1/4.000. Dans le sérum, le microbe n'a pas disparu au bout de deux heures et demie.

Le staphylocoque pyogène dans l'eau disparaît au bout d'une heure. Au bout de deux minutes on arrête les cultures du bacille du choléra si on ajoute de la solution au 1/10000.

Enfin, le gonocoque en culture dans le sérum est tué en dix minutes avec une solution de nitrate d'argent à 1/4000, la solution de sublimé à 1/10000 le tue au bout de quinze minutes.

Dakin et Daufresne ont montré la diminution du pouvoir germicide du nitrate d'argent en présence du sérum sanguin.

Le staphylocoque, le streptocoque, le bacille pyocyanique, le bacille de Welch en culture dans l'eau sont arrêtés dans leur développement par une solution à 1/10.000.000 en 2 heures à la température du laboratoire et dans le sérum la culture est restée stérile avec une solution à 1/10.000.

La résistance des microbes à la solution du nitrate d'argent, quand ils sont cultivés sur du sérum, peut s'expliquer par la combinaison du nitrate d'argent avec le chlorure de sodium ou les albumines du sérum dont le résultat est de diminuer l'action de l'antiseptique.

Enfin, signalons que Behring et Koch démontrèrent que les sels d'argent ont une action antiseptique quatre fois plus forte que le sublimé. Un fil d'argent, ainsi que l'a montré Follet, utilisé pour isoler une culture sur pomme de terre des parois du tube de verre qui la contient suffit pour empêcher la culture de pousser.

L'action pénétrante du nitrate d'argent dans les tissus a été étudiée *in vitro* par Schæffer. Il laissait tremper pendant dix heures des morceaux frais de foie de lapin dans des solutions du nitrate d'argent à $1/2.000$. Puis, au bout de ce temps, les morceaux étaient retirés ; les coupes étaient traitées pendant quelques secondes par une faible solution de sulfure d'ammonium qui leur donnait une couleur noirâtre de sulfure d'argent. Elles présentaient, au microscope, une zone brun foncé, d'un millimètre d'épaisseur indiquant le degré de pénétration du nitrate d'argent. Donc, après cela, le nitrate d'argent a un pouvoir de pénétration faible.

Schæffer démontra que l'argentamine, qui est un sel organique d'argent, dont nous parlerons plus loin, pénétrait de trois millimètres dans les mêmes conditions. Avec des solutions à 0,50, il vit également que la zone de pénétration du nitrate d'argent était mince et très nettement limitée, tandis que celle de l'argentamine était cinq fois plus épaisse et envoyait en outre des prolongements dans le tissu hépatique. Notons donc ce fait qu'à égale quantité d'argent, dans ces solutions, les préparations organiques d'argent sont plus pénétrantes que le nitrate d'argent.

Le nitrate d'argent est irritant ; lorsque nous passerons en revue ses applications thérapeutiques nous retrouve-

rons cet inconvénient. Sur l'urèthre, il augmente l'inflammation et la sécrétion et il fait desquamer l'épithélium. Cette action irritante est même employée pour diagnostiquer la fin de la période gonococcique de la blennorrhagie ; en injectant dans l'urèthre une solution de nitrate d'argent on augmente les phénomènes inflammatoires et sécrétoires qui aident à déceler les gonocoques qui auraient pu rester cachés dans les parties profondes des glandes.

Finger considère que le nitrate d'argent est irritant même en solution à 1/2.000 ; dilutions qui ne sont plus antiseptiques en particulier quand il y a mélange du sérum du pus au nitrate d'argent. Pour cette raison, il est hostile au traitement de la blennorrhagie au début par le nitrate d'argent.

D'après ce que nous savons actuellement de l'évolution des lésions suppuratives, cette propriété irritante du nitrate d'argent est extrêmement nocive pour les tissus.

Toute muqueuse infectée se comporte comme une plaie infectée. Après la période de latence (l'incubation de la blennorrhagie par exemple) vient la « période de mise au net, au cours de laquelle se produit la liquéfaction des tissus dévitalisés et condamnés. Tous ces tissus morts doivent être éliminés en entier avant que la guérison puisse se faire. Or, cette liquéfaction des tissus morts est un phénomène de digestion dû à l'action de diastases protéolytiques mises en évidence par Jacob et par Achalnie.

Cette action diastasique protéolytique est l'œuvre des ferments protéolytiques leucocytaires sécrétés par le leucocyte polynucléaire neutrophile que Ranvier appelait la glande unicellulaire digestive. Par sa rupture, le leucocyte

libère ses diastases, qui délimitent et liquéfient le tissu mortifié.

Dans cette lutte anti-infectieuse et antitoxique, c'est lui qui est le grand agent de nettoyage de la zone infectée. Il abonde à la limite des tissus sains.

Une indication majeure, d'après ce qui précède, est de favoriser cet afflux leucocytaire chargé de débayer le foyer morbide. Or, le nitrate est un irritant, il s'attaque aux microbes, c'est vrai, mais également aux leucocytes dont il entrave l'action. Il diminue de ce fait la défense locale et notre avis en cette matière est qu'il vaut mieux favoriser les défenses de l'organisme que de les entraver en ne voulant tenir compte que de la lutte antimicrobienne.

Le nitrate d'argent a une grande affinité pour les matières albuminoïdes ; si on introduit quelques gouttes d'albumine dans une solution de nitrate d'argent, il se forme un lourd précipité blanchâtre qui, à la lumière, prend une coloration grise, car il se produit une réduction du sel. Cette réaction a lieu quand le nitrate d'argent vient en contact avec la peau, les muqueuses ou les parties lésées ; il se forme un précipité insoluble d'albuminate qui, dans le premier moment est blanc et se colore bientôt en gris puis en noir à cause de la mise en liberté de l'argent métallique. Le tissu qui subit cette influence est détruit parce que le nitrate d'argent fait sa réaction et ce précipité insoluble empêche la pénétration de l'antiseptique parce qu'il a formé une couche protectrice en surface. En somme, le nitrate d'argent provoque une cautérisation forte, mais superficielle et les

tissus plus profondément situés ne subissent qu'une influence insignifiante.

Si on n'emploie qu'une solution faible il ne se forme qu'une mince couche de nitrate d'argent et les effets ne sont qu'irritants. Si on emploie le nitrate d'argent en solution plus forte ou en pommade, qui pénètre dans les tissus, il se produit une vive douleur et une inflammation marquée au niveau de la région. Ces conditions sont extrêmement défavorables à l'action de désinfection qu'on est en droit d'attendre du médicament et en outre les albuminates sont formés au détriment des leucocytes.

Applications thérapeutiques du nitrate d'argent

En ophtalmologie. — L'introduction du nitrate d'argent en thérapeutique oculaire date du siècle dernier. Saint-Yves fut le premier à l'employer. Mais son usage se répandit lentement. On conçoit en effet les craintes bien légitimes qu'on éprouvait à introduire ce caustique dans l'œil déjà enflammé des nouveaux-nés.

Crédé fit entrer le nitrate d'argent dans la thérapeutique de l'ophtalmie des nouveaux-nés. Entre ses mains, le médicament fit merveille, si bien que le nitrate d'argent devint la médication classique et reçut, en 1909, la consécration officielle.

Crédé, après désinfection vaginale, avant l'accouchement, instille dans le cul-de-sac conjonctival du nouveau-né une solution de nitrate d'argent au 1/50 dès la naissance, avant même la section du cordon.

Mais les inconvénients du nitrate d'argent sont nombreux. Le nitrate d'argent, comme le dit le Dr Jacqueau,

pourra rester dans certains cas graves une arme puissante et non nocive, mais il ne saurait en être ainsi dans la pratique courante.

Les cas de perte de vision totale ou partielle par l'emploi du nitrate existent et le Dr Jacqueau cite cinq cas de ce genre.

Le nitrate d'argent provoque de « l'argyrose » qui se manifeste par une teinte bronzée de la conjonctive. En effet, le radical argent se combine à l'albumine pour laquelle il a l'affinité que nous lui connaissons bien et l'acide azotique mis en liberté exerce sur les tissus ses effets astringents et caustiques qui peuvent aller jusqu'à la destruction des tissus suivant la force de la solution appliquée. Fréquemment, il se produit l'« érythème nitraté » ou « catarrhe argentique » dans lequel la conjonctive devient rouge, les bords libres des paupières sont croûteux, accolés l'un à l'autre. Une sérosité s'en écoule et ainsi se produit par substitution à l'ophtalmie blennorrhagique une conjonctivité secondaire si bien qu'on ne sait plus si l'on est en présence de l'ophtalmie ou de la réaction médicamenteuse.

Malgré tout, on utilise encore le nitrate d'argent dans la pratique obstétricale. A Lyon, à la clinique obstétricale de la Charité il est employé en solution à 1/100 comme préventif de l'ophtalmie des nouveaux-nés.

M. Jacqueau, à part les cas graves, se prononce nettement contre son emploi, et préconise l'usage du protargol ainsi que nous le verrons plus loin. Le nitrate d'argent n'est pour lui qu'un médicament d'exception.

Ce serait sortir du cadre de notre sujet que de signaler tous les cas dans lesquels le nitrate d'argent a été utilisé

en ophthalmologie. Mais comme c'est un irritant et un caustique, il y a avantage à lui substituer les combinaisons organiques dont l'action est moins brutale.

En dermatologie. — Alibert fut le promoteur de l'emploi du nitrate d'argent dans le traitement des maladies cutanées, telles que l'eczéma, le furoncle, le zona, l'impetigo. Il considérait que cet escharrotique transformait l'inflammation chronique en affection aiguë sans provoquer pour cela de cicatrice. Il pratiquait là une médication substitutive qu'utilisèrent après lui les principaux dermatologistes du XIX^e siècle. En effet Devergie, Gailleton utilisèrent le nitrate d'argent et, actuellement encore, Tenneson, Lerredde, Brocq se montrent partisans du nitrate d'argent dans un certain nombre de dermatoses.

Celui-ci, en effet, est un antiseptique kératoplastique non toxique. Caustique non diffusible, il limite son action aux points touchés et forme par sa combinaison avec l'albumine et les chlorures un revêtement protecteur des couches sous-jacentes contre les irritations extérieures.

En thérapeutique, le nitrate d'argent est utilisé par Jeanselme, par Brocq, contre l'impétigo vulgaire. Mais il est d'une application douloureuse chez les enfants surtout et de plus il tache la peau.

On l'utilise dans les folliculites des régions glabres en solution au 1/10 ou 1/20 après ouverture des pustules et après extirpation du poil dans les folliculites des parties velues.

Dans l'eczéma, le nitrate d'argent calme le prurit. Avec une solution au 1/10 il provoque une sensation de brû-

lure passagère mais le suintement et l'érythème diminuent et les placards s'affaissent.

Comme indications particulières du nitrate d'argent dans les diverses formes de l'eczéma, il faut retenir les éruptions eczémateuses torpides, l'eczéma nummulaire, etc., parmi les eczémas régionaux, l'eczéma des mains (Lerredde) l'eczéma du conduit auditif (Brocq), l'eczéma de l'anus et les parakératoses psoriasiformes des plis.

En somme, en dermatologie, le nitrate d'argent est un bon médicament ; mais il est douloureux dans ses applications, irritant, il tache la peau, inconvénients que ne présentent pas les combinaisons organiques de l'argent.

En vénérologie. — Au XVI^e siècle, l'italien Arculanus parla le premier de l'utilisation de l'argent dans le traitement des cystites. A la fin du XVI^e siècle, Roncalli utilisa la pierre infernale dans les uréthrites blennorrhagiques. Hunter se servit également du procédé de Roncalli pour détruire les rétrécissements.

En 1818, Carmichael utilisa, pour la première fois, le nitrate d'argent sous forme d'injections. Debeney, Diday, Ricord, Fournier, l'ont ensuite employé en solution dans le traitement abortif de la blennorrhagie. Guyon, à l'aide de son instillateur, a préconisé le nitrate d'argent dans les lésions chroniques de la blennorrhagie uréthrale.

Le nitrate d'argent, dans la blennorrhagie, est utilisé en cautérisations, en injections, en lavages.

La cautérisation fut pratiquée par Lallemand, de Montpellier, en 1825, en portant le crayon à la partie postérieure de l'urèthre dans la blennorrhagie chronique.

Cette pratique, actuellement délaissée, a été remplacée par l'usage des suppositoires médicamenteux, préconisés par Fürbringer et composés de nitrate d'argent à la dose d'un gramme associé à cent grammes de beurre de cacao. Mais le mode cautérisation locale de l'urèthre le plus employé est l'instillation de nitrate d'argent, suivant la méthode que Guyon introduisit en thérapeutique en 1868. Guyon cautérisait l'urèthre avec des solutions variant du 1/150 à 1/30. Il instillait, tous les deux ou trois jours, 15 à 20 gouttes de solution et il obtenait des guérisons après 12 ou 15 instillations.

Les injections sont pratiquées dans deux cas :

A titre abortif ;

A titre curatif au cours de la période d'état de la blennorrhée ou à son déclin.

C'est en 1790 dans l'encyclopédie méthodique-chirurgie, faite sous le contrôle de Diderot et d'Alembert rédigée par De la Roche et Petit-Radel qu'on trouve pour la première fois l'indication du traitement abortif.

On y lit : « Nous avons fréquemment employé une légère solution de pierre à cautère dans de l'eau et nous pouvons dire que cette injection n'a presque jamais manqué son effet, lorsqu'on s'en est servi dans les premières vingt-quatre heures de l'écoulement. » Les injections abortives au nitrate d'argent ont été proposées surtout par Carmichael, 1825 ; Ratier, 1827 ; Rirord, Débeney, Diday, Fournier. Cette méthode substitutive avait pour but de provoquer une lésion inflammatoire simple, à la place de l'inflammation spécifique, due au gonocoque.

Les injections produisaient une réaction extrêmement

vive, caractérisée par une douleur de la verge irradiée au périnée, avec des phénomènes inflammatoires au niveau du méat, de la verge, un écoulement purulent, sanguinolent parfois.

A la première miction, la douleur était extrêmement vive et elle se prolongeait longtemps. C'était une guérison bien douloureusement acquise et, si elle n'était pas obtenue, différentes complications pouvaient survenir, telles que la cystite du col, l'urétrorragie, l'orchite, la rétention d'urine, etc.

Ces injections abortives étaient tentées au début même de la maladie 12, 16, 24 heures après son éclosion, lorsque l'écoulement était encore catarrhal, blanchâtre, ou blanc jaunâtre.

Les injections pratiquées, à titre curatif, ont été conseillées, en 1853, par Maisonneuve, élève de Ricord.

Il employait la solution suivante :

Nitrate d'argent.....	0 gr. 10
Eau	250 gr.

De nombreux auteurs prescrivent ces injections curatives à des taux divers (0,10 à 0,50 pour 200 gr. d'eau distillée) et au nombre de deux, trois, quatre par jour, pendant la période d'état et de déclin.

La question de l'opportunité de ces injections curatives est encore l'objet de discussions. Deux méthodes s'opposent l'une à l'autre. La première, qui est la méthode classique ou antiphlogistique, consiste à prescrire les règles d'hygiène et à laisser évoluer la maladie comme on laisse évoluer toute maladie cyclique. Et, quand les phénomènes inflammatoires rétrocedent et que l'écou-

lement est devenu blanchâtre et filant, on a recours aux balsamiques ou aux lavages uréthro-vésicaux. C'est la méthode défendue par Fournier, Finger et par l'Ecole Lyonnaise avec Diday et M. le professeur Nicolas.

La deuxième méthode, dite antiseptique ou suppressive, consiste à traiter la blennorrhagie dès son apparition, soit par des grands lavages, soit par des injections. C'est la méthode défendue par Neisser, Thiry, Janet.

M. le professeur Nicolas, tout en se ralliant à la première méthode, dit que les deux écoles ne sont pas aussi opposées qu'elles ne le paraissent. Il n'y a là qu'une question de degré, et dans tous les cas où la blennorrhagie est très inflammatoire, il faut attendre la sédation des phénomènes aigus avant d'entreprendre le traitement. En tous cas, tout accident aigu d'urétrite postérieure est une contre-indication aux grands lavages et aux injections, de même l'épididymite, la prostatite, la compérite. Ce serait, comme le dit Jeanbrau « jeter de l'huile sur le feu ». Pour Janet, au contraire, le grand lavage est le meilleur des sédatifs dans ces cas.

En résumé, le nitrate d'argent est encore employé aujourd'hui, sous forme d'instillation, de Guyon, avec des solutions du 1/100 à 1/10 dans l'urétrite chronique ; sous forme d'injections à des titres de 1/100 à 1/130, à raison de 5 à 10 centimètres cubes dans l'urètre antérieur ; sous forme de grands lavages pratiqués avec des solutions de nitrate d'argent extrêmement étendues, du 1/1500 au 1/6000. Mais, la réaction produite par le nitrate d'argent pour aboutir par la méthode substitutive à l'urétrite amicrobienne, se traduit par une

douleur vive et un écoulement abondant. En outre, il faut toujours redouter avec cette médication irritante, les phénomènes de suracuité, tels que « la turgescence violacée du gland, l'injection purpurine du méat avec « érosion superficielle, le gonflement de la verge, les « douleurs horribles de la miction, les érections nocturnes, l'écoulement séro-sanguinolent rosé très abondant, « l'œdème du prépuce, la lymphangite, etc. (Fournier) ».

CHAPITRE II

Les combinaisons de l'argent avec les matières protéiques

1° Le Protargol

Découvert et préparé, en 1897, par Eichengrün, le protargol résulte de la combinaison de l'argent métallique avec une substance protéinique. C'est un protéinate d'argent. Il se présente sous la forme d'une poudre jaune rougeâtre, sans odeur, de saveur amère et astringente, facilement soluble dans l'eau (50 %), et la glycérine insoluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. La couleur des solutions est variable suivant le titre. A 1/2000 la solution est jaune clair et limpide, à 10 % elle a la couleur d'une dissolution de cacao. Le protargol contient 8,30 % d'argent. Sa densité est de 0,6125. Les solutions de protargol ne précipitent pas, avec le chlorure de sodium, les acides faibles ou dilués, l'albumine. L'acide chlorhydrique concentré donne un précipité avec la solution de protargol, mais il ne s'agit pas là de formation de chlorure d'argent, car le précipité se redissout si l'on étend la solution d'eau.

Les solutions de protargol brunissent lentement sous l'influence de la lumière. Elles doivent être préparées à l'eau froide. Il faut également éviter le contact des métaux.

Le protargol possède l'inconvénient de tacher le linge, quoiqu'en dise son auteur.

Les propriétés microbicides du protargol ont été étudiées par plusieurs auteurs. Neisser, en 1897, étudia son action sur les cultures de divers microbes (*Bacillus prodigiosus*, *staphylococcus pyogenes aureus*, bacilles de la diphtérie, du charbon, du choléra) Il se servit dans ses expériences, comme termes de comparaison, d'antiseptiques variés et, en première ligne, du nitrate d'argent, corps qui se rapprochait le plus, sous le rapport chimique, du protargol.

Il vit, par exemple, que sur des rates de souris, mortes de charbon, le protargol produit une désinfection des tissus malades, beaucoup plus active que le nitrate, en concentration chimique comparable.

Il conclut à l'équivalence du protargol et du nitrate au point de vue antiseptique, donnant au premier la préférence pour la commodité de son emploi.

Bénario répétant les expériences de Neisser est arrivé au même résultat ; néanmoins il conclut en faveur du nitrate d'argent comme puissance microbicide.

Prenant un centimètre cube de la solution de protargol à 0,50 %, qu'il ajoutait à 9 centimètres cubes d'agar-agar, Bénario constata que c'était le minimum de concentration de la solution qui peut empêcher le développement des colonies. Les solutions plus faibles ne font que retarder leur développement, mais ne l'empê-

chent pas, et une solution à 0,001 %, employée dans les mêmes conditions, ne donne aucune action appréciable.

Donc l'action microbicide se manifeste quand le protargol est en proportion de 1/2000 dans les milieux de culture.

Girard a étudié le pouvoir antiseptique du protargol mis en contact d'un bouillon peptone stérile placé dans des ballons non bouchés. Il a schématisé ses résultats de la façon suivante :

		Dose empêchante	Dose non empêchante
A la température extérieure.	1 ^{er} essai.	0 gr. 4	»
—	2 ^{me} essai.	0 gr. 4	0 gr. 2
A l'étuve	1 ^{er} essai.	0 gr. 8	0 gr. 4
—	2 ^{me} essai.	0 gr. 6	0 gr. 4

Donc à l'étuve, il faut 6 à 8 décigrammes de protargol pour empêcher la putréfaction d'un litre de bouillon ; à la température ordinaire il faut 4 décigrammes par litre. D'après Bouchard, la puissance microbicide des antiseptiques empêchant le développement du bacille charbonneux, dans 10 centimètres cubes de bouillon, est la suivante :

Acide formique	0,06
Formol	0,01
Naphtol B	0,12
Protargol	0,24
Phénol	0,08
Thymol	0,08
Créosote	1,00
Iodoforme	4,00

Miquel recherchant la plus petite quantité d'antiseptique empêchant la putréfaction d'un litre de bouillon établit 2 groupes de substances :

1° *Substances énormément antiseptiques.*

Sublimé	0,07
Azotate d'argent.....	0,08
Iodure de Mercure.....	0,025
Iodure d'argent.....	0,03
Eau oxygénée	0,05

1° *Substances très fortement antiseptiques.*

Acide osmique.....	0,15
Acide chromique	0,20
Chlore	0,25
Iode	0,25
Chlorure de platine.....	0,30
Acide cyanhydrique	0,40
Protargol (à l'air libre)	0,40
Brome	0,60
Protargol (à l'étuve)	0,60
Iodoforme	0,70
Chlorure de cuivre.....	0,70
Chloroforme	0,80
Sulfate de cuivre	0,90

Par les données ci-dessus on juge comparative-
ment du pouvoir antiseptique du protargol.

— Sur les tissus, le protargol a une action pénétrante due à ce qu'il est difficilement précipitable de ses solutions.

Bénario, pour étudier cette action pénétrante, a versé dans des éprouvettes contenant de l'agar ou de la gélatine ensemencée par divers microbes, une solution de protargol à 5 %. Le lendemain, les éprouvettes, examinées, démontrèrent que la couche superficielle, épaisse de 12 à 14 millimètres, était exempte de toute colonie microbienne et le développement des colonies au-dessous de cette couche était très peu intense, en comparaison avec leur développement dans les éprouvettes de contrôle.

Neisser, dans des recherches avec le liquide ascitique le sérum sanguin humain et les solutions concentrées, a vu que, parmi les sels d'argent, le protargol est celui qui, dans l'organisme, perd le moins de sa concentration par des précipités insolubles, ce qui est particulièrement favorable à sa pénétration.

Le protargol est très peu irritant pour les muqueuses. Bénario fait ingérer à un lapin privé de nourriture, depuis vingt-quatre heures, 12 centimètres cubes d'une solution à 12 %. L'animal n'a présenté aucun trouble pendant les quatre jours suivants. Au bout de ce temps, l'animal est sacrifié et l'autopsie ne décèle pas de troubles de la nutrition, ni de signes inflammatoires sur la muqueuse œsophagienne.

Des instillations dans le cul de sac conjonctival du lapin avec des solutions de protargol à 10 et 20 % restèrent sans effet irritant, à peine un peu d'hypersécrétion lacrymale et un peu de chémosis. Du protargol en poudre introduit dans le cul de sac conjonctival provoqua un trouble de l'œil au bout de dix minutes. Le lendemain, l'œil était complètement obscur : trois jours

après, il s'éclaircissait, et au bout de cinq jours la restitution ad integrum était complète.

Neisser, comparant cliniquement l'irritation que produisent les solutions de nitrate d'argent, d'argentamine, d'argonine, de protargol sur la muqueuse uréthrale, dit que le nitrate à 1/4.000 est aussi irritant que le protargol à 1/400, l'argentamine à 1/4000 aussi irritante que le protargol à 1/200, l'argonine à 1/30 aussi irritante que le protargol à 1/300.

Action thérapeutique du protargol.

En ophtalmologie. — Le protargol a été introduit en ophtalmologie par Darier. Dans une communication, il s'exprime ainsi :

« Aujourd'hui je puis être affirmatif, je puis même
« dire que je crois que nous sommes enfin en posses-
« sion d'un antiseptique capable de guérir l'ophtalmie
« purulente, moyen d'autant plus efficace qu'il s'adresse
« plus spécialement à la forme la plus grave, la plus
« virulente, celle qui est due au gonocoque ; d'autant plus
« actif qu'il est employé en solutions plus concentrées et
« que son application est plus souvent répétée, et, point
« capital, qui fera de cet agent un spécifique incompara-
« ble, c'est qu'il n'a, pour ainsi dire, aucune action caus-
« lique.

Darier utilisa d'abord le protargol à 5 % dans les conjonctivites catarrhales de moyenne intensité, mais bientôt il augmenta le titre jusqu'à 20 et 50 %. Dans les blépharites et blépharo-conjonctivites, il eut moins de succès. Dans les dacryo-cystites, il jugea les effets

favorables au moyen d'injections à travers le sac lacrymal (trois cas).

Mais c'est à l'ophtalmie blennorrhagique qu'alla tout son enthousiasme pour le médicament. Il employait le protargol à titre abortif même quand il y a chémosis, tuméfaction des paupières et sécrétion purulente, et à titre curatif en solutions à 20 %. Et si les cautérisations bi-quotidiennes n'apportaient pas une rapide amélioration, il avait recours à la solution à 50 % qu'il employait même, d'emblée, dans les formes graves, à raison de deux cautérisations par jour, tant que la sécrétion purulente était abondante.

Furst, dans les conjonctivites des nouveaux-nés, emploie la solution à 1/20.

Valude, Despagne ont constaté que le protargol n'est nullement douloureux et lui accordent une heureuse influence sur les conjonctivites catarrhales et phlyténulaires, mais ils le considèrent comme inférieur au nitrate d'argent, dans le traitement de l'ophtalmie des nouveaux-nés et de la conjonctivite blennorrhagique de l'adulte.

Ainsi que nous l'avons signalé plus haut, à Lyon, l'emploi du nitrate d'argent est rejeté par Jacquéau, car l'efficacité de ce caustique antiseptique ne remplace pas ses dangers, et le protargol est utilisé à sa place.

Dans le traitement prophylactique de l'ophtalmie des nouveaux-nés, Jacquéau utilise le protargol au 1/6, et si l'ophtalmie se déclare, au 1/4. Dans l'ophtalmie confirmée, il fait appel à la solution au 1/4, préparée lentement à froid, et tenue dans un flacon coloré. Toutes les deux heures et plus souvent, si cela est nécessaire,

après un lavage de l'œil et des cils de sac conjonctivaux, à l'eau bouillie, suivie de brassage, on fait tomber entre les paupières, à l'aide d'un compte-gouttes, deux ou trois gouttes de la solution de protargol. Dans les cas moyens, on pratique l'instillation matin et soir, et pendant trois jours consécutifs, puis, une fois par jour seulement, pendant les trois autres jours. Et ainsi, on espace progressivement les instillations jusqu'à ce que les larmes soient devenues claires. En ce qui concerne l'ophtalmie des adultes, Jacqueau juge le traitement au protargol insuffisant.

Le protargol a un gros inconvénient en ophtalmologie que nous a signalé M. le Dr Bussy. C'est la douleur. Et certes, un médicament douloureux est fait pour rebutter les malades. On conçoit que l'on se soit adressé à d'autres composés de l'argent.

En gynécologie. — Le protargol, dans le traitement des métrites, a fait l'objet de la thèse de Cailleux. Il a été en général peu employé en gynécologie.

Après dilatation du col, Cailleux conseille l'écouvillonnage quotidien de la cavité utérine, à l'aide d'une tige métallique à extrémité mousse, coiffée d'un tampon de ouate imprégné de la solution de protargol à 1/100.

Sur vingt cas traités, non soignés antérieurement, il y a eu les résultats suivants :

- Onze guérisons sûres ;
- Trois guérisons probables ;
- Quatre améliorations ;

Deux échecs dans des cas de métrite puerpérale et de métrite hémorragique.

En vénérologie. — Plaçant le protargol au premier rang des anti-blennorrhagiques, Neisser l'utilisa dans cette affection dès 1897. Le diagnostic bactériologique étant fait et le malade ayant uriné, il pratiquait dans la blennorrhagie aiguë, trois injections par jour avec une solution de protargol à 0,25 %. Dans la suite il élevait progressivement le titre de la solution jusqu'à 0,50 %. Les deux premières injections devaient séjourner cinq minutes dans le canal, et la troisième trente minutes. En cas d'écoulement abondant, il portait à six, le nombre d'injections et diminuait la durée du séjour du liquide dans l'urèthre. Au bout de quelques jours, il réduisait le traitement à une seule injection, les deux autres étant remplacées par des injections astringentes. Ce traitement est à continuer pendant trois à quatre semaines après la disparition du gonocoque. Les résultats obtenus par Neisser ont été ultérieurement confirmés, en Allemagne, par Barlow, de Munich, par Wentsche, d'Elberfeld ; en Amérique, par Goldemberg, de New-York.

Ruggler rapporte les observations de quinze cas de blennorrhagie aiguë traitées par le protargol en solutions à 0,25 %, et en injections au nombre de trois par jour, gardées trente minutes, ou de cinq, gardées dix minutes, il obtient six guérisons en un jour, cinq guérisons en deux jours, deux guérisons en trois jours, deux guérisons en quatre jours.

Cet auteur trouve que le protargol n'est pas irritant et qu'il est plus bactéricide que l'argonine, mais il le juge insuffisant comme médicament prophylactique de la blennorrhagie.

En France, le traitement de la blennorrhagie par le

protargol fut utilisé en 1897, par Nogues, qui rapporte vingt-cinq guérisons d'urétrite aiguë, en un temps variant de cinq à vingt-cinq jours.

Haïdoutoff, dans le service de Balzer, a expérimenté le protargol, non plus en injections, mais en grands lavages uréthro-vésicaux, avec une solution de 1/1000. Ses résultats ont été les suivants :

Treize cas aigus, huit guérisons entre treize et dix-sept séances ;

Cinq cas suraigus, trois guérisons ;

Trois cas chroniques, trois guérisons.

A Lyon, Carle est un partisan du protargol. Dans la blennorrhagie aiguë, il conseille des injections avec une solution de 1/100, à raison de trois par jour. Les deux premières injections doivent séjourner deux ou trois minutes dans l'urèthre, et la troisième cinq à dix minutes.

2° L'argonine

L'argonine, ou argentum caseinicum est une combinaison de l'argent et de la caséine, combinaison métalo-albuminoïde préparée, en 1895, par Röhmman et Liebnacht et contenant 3 gr. 8 % d'argent.

Cette substance est une poudre blanche, soluble dans l'eau, donnant des solutions opalescentes, de couleur légèrement jaunâtre, qui doivent être conservées en flacons colorés, comme la plupart des sels d'argent.

Les solutions d'argonine ne précipitent pas avec le chlorure de sodium, ne coagulent pas l'albumine, ce qui les différencie du nitrate d'argent et de l'argentamine.

Meyer a expérimenté l'argonine au laboratoire derma-

tologique de l'Allerheiligen Hospital à Breslau, au point de vue de son action bactéricide, irritante et pénétrante :

Sur l'urèthre du lapin, son action est moins irritante que celle du nitrate d'argent et de l'argentamine. Vis à vis du gonocoque, son pouvoir bactéricide est plus élevé que celui des deux agents précédents, mais il est inférieur vis à vis des autres microbes.

Au cours d'expériences analogues à celles de Schœffer, pour l'argentamine et le nitrate d'argent, Meyer a constaté que le pouvoir pénétrant de l'argonine était inférieur aux deux substances précédentes.

Applications thérapeutiques.

En ophtalmologie, l'argonine n'a pas été utilisée. Darier n'en a pas fait l'essai et dit ne connaître aucun travail concernant ce sujet.

En vénérologie. — Meyer et Jadashon ont utilisé à Breslau l'argonine dans le traitement de la blennorrhagie.

Jadashon a traité avec cette préparation soixante-douze blennorrhagies chez l'homme, et cent cinquante-huit blennorrhagies uréthrales chez la femme.

Il pratiquait des injections dans l'urèthre antérieur dès le début de l'écoulement, avec des solutions à 15 pour 3 à 4000 puis à 15 pour 700 à 1000, et allait jusqu'à la dose de 3 % et de 7,5 %, trois et quatre fois par jour. Dans les uréthrites postérieures, il avait recours aux instillations suivant la méthode de Guyon, avec des solutions à 7,5 %. Après le contrôle bactériologique des résultats, chez les hommes, il obtint, soixante-quatre

guérisons dans un délai variant de une à quatre semaines, et huit insuccès. Chez les femmes, il obtint cent cinquante-six guérisons au bout de une à sept semaines.

Jadahson conclut, en regardant l'argonine comme un médicament anti-gonococcique efficace qui n'est ni irritant, ni astringent, même en solutions fortes.

En France, l'argonine a été peu utilisée dans le traitement de la blennorrhagie. Nous n'avons trouvé qu'une observation, incomplète du reste, recueillie par Vitanoff dans le service de Balzer.

3° Le Novargan

Le novargan est une combinaison d'albumine et d'argent. A ce point de vue, il ressemble beaucoup au protargol et contient 79 % d'argent.

Le sel d'argent, dans ce produit, est intimément ancré dans la molécule d'albumine.

C'est une poudre jaune tendre, se dissolvant avec une extrême facilité, dans l'eau, jusqu'à 50 %. Les solutions ont une réaction neutre d'une couleur brun foncé ; il ne faut pas les chauffer, ni les exposer à la lumière.

Là, encore, l'argent n'est pas décelable par les réactifs usuels. Le novargan est insoluble dans l'alcool, le benzène, l'éther, le chloroforme, etc.

Il ne serait inférieur, comme bactéricide, qu'à l'ichtargan. Moins irritant que le protargol, il agit dans la profondeur des tissus et a été employé par Luck en instillations avec des solutions à 15 % dans le traitement abortif de la blennorrhagie. Il a été utilisé également en solu-

tions à 2 et 7 % dans la blennorrhagie aiguë, en tamponnements du col à 5 % dans les métrites.

4° L'Orgine

Combinaison d'albumine et d'argent, l'orgine est un protéinate d'argent contenant 9,4 % d'argent.

Le produit se présente sous la forme d'une poudre grise, facilement soluble dans l'eau, la glycérine, le sérum, insoluble dans l'alcool et l'éther, stable à la lumière. La solution aqueuse est faiblement alcaline.

L'orgine a un pouvoir bactéricide égal à celui du targol vis-à-vis du gonocoque. En 10 minutes, ce microbe est tué par la solution à 0,25 %.

Peu irritante, agissant sur les tissus en profondeur, l'orgine a été employée dans le traitement de la blennorrhagie en solutions à 1/4, à 1/2 %, mais elle augmente la sécrétion et, pour cela, convient peu au traitement du début. A la dose de 3 à 4 cuillerées à bouche de la solution à 1/100 dans les diarrhées, l'orgine aurait donné de bons résultats.

5° L'Argaldine

Introduite en thérapeutique en 1914 par Elsaesser, l'argaldine est une combinaison albuminoïde d'argent avec la formaldehyde. Cette dernière se libérerait au contact des tissus. L'argaldine a une teneur en argent de 9 %.

Le but de cette préparation a été évidemment de combiner l'action thérapeutique de l'argent et la formaldehyde.

Préparation d'origine allemande, l'argaldine, à notre connaissance, n'a pas été utilisée en France. Outre-Rhin, son emploi ne paraît pas avoir quitté le domaine de la chimie expérimentale. C'est un produit analogue au Sophol.

CHAPITRE III

Les combinaisons de l'argent avec des dérivés de l'albumine de moins en moins complexes et les sels organiques d'argent.

1° L'Argyrol

L'argyrol a été découvert par les D^{rs} A. C. Barnes et H. Hilles, de Philadelphie. La première communication concernant ce médicament a paru dans le *Medical Record* de New-York, du 24 mai 1902.

Il fut employé bientôt après en Amérique par Swinburne et Christian, en Angleterre, par Purdy, dans le traitement de la blennorrhagie.

En France, Darier² le fit entrer en thérapeutique ophtalmique ; Guillon, puis Janet et De Sard l'utilisèrent contre la gonorrhée.

L'argyrol est une vitellinate d'argent ou argent vitellin. On l'obtient en combinant dans un autoclave, un sel

d'argent avec l'albumine obtenue par l'électrolyse du sérum sanguin.

Il se présente sous la forme d'une substance brune onctueuse au toucher. Il contient 33 % d'argent, par conséquent 4 fois plus que le protargol qui n'en contient que 8,30 %. Il ne tache ni le linge, ni la peau.

L'argyrol est facilement soluble ; 30 gramme d'argyrol se dissolvent dans une cuillerée à dessert d'eau. Cette solubilité permet ainsi l'utilisation de solutions très concentrées. On doit le conserver dans les flacons en verre coloré.

L'argyrol est antiseptique à cause de sa forte teneur en argent ; il l'est d'autant plus qu'il ne précipite pas les chlorures et ne coagule pas les albumines.

L'argyrol est très diffusible. Le Dr E. Martin, de l'Université de Pensylvanie, a étudié son action pénétrante sur les tissus. Il s'est servi, pour cela, d'une corde à boyau épaisse qu'il a trempée pendant quelques heures dans une solution de ce sel. Il a constaté que la corde était imprégnée complètement d'argent.

L'argyrol, d'après les auteurs qui l'ont employé n'est pas caustique. Par exemple, sur l'urèthre, même à doses fortes, il ne détermine pas de réaction inflammatoire. Et, lorsqu'on examine au microscope la suppuration uréthrale, après le traitement avec l'argyrol, on ne trouve presque pas de cellules épithéliales. Barnes, pour démontrer son peu de causticité, s'est appliqué sur la conjonctive un fragment d'argyrol, sans éprouver aucune gêne ni aucune irritation. De Sard a pu injecter, dans la vessie, des solutions à 20 % et n'a observé aucune réaction

inflammatoire, même après un séjour de quatre ou cinq heures.

L'argyrol serait également analgésique et De Sard a vu, au cours de ses nombreuses observations, une sédation des phénomènes douloureux au cours de la blennorrhagie aiguë.

Applications thérapeutiques

En ophtalmologie. — Darier, dans la Clinique ophtalmologique, a fait connaître le premier l'argyrol en oculistique. Il a accueilli l'apparition de ce médicament avec un enthousiasme extraordinaire. Il lui reconnaissait l'avantage d'être d'une application absolument indolore, plutôt moins douloureuse que la cocaïne, disait-il. Depuis, le médicament est resté fort employé en ophtalmologie. Mais des applications prolongées provoquent l'argyrose. M. le Dr Bussy, nous signale qu'il connaît 4 cas d'argyrose à la suite de traitements à l'argyrol. Cette pigmentation ne trouble pas la vision mais, par contre, elle est fort disgracieuse et, en cette matière, on ne saurait être trop prudent.

En vénérologie. — Deux auteurs français ont surtout préconisé l'emploi de l'argyrol dans le traitement de la blennorrhagie. Ce sont les Drs De Sard et Janet. De Sard a recherché une substance plus bactéricide que le permanganate de potasse et moins caustique. Il a trouvé que l'argyrol présentait ces qualités.

Il a constaté, nous l'avons déjà signalé, que le médicament n'était pas caustique pour l'urèthre. De plus, il a vu qu'il avait des propriétés analgésiques supprimant

rapidement les douleurs de la période aiguë ainsi que les érections.

Dans les uréthrites, au début, il fait des lavages avec 400 grammes de la solution à 1 % si les 2 verres d'urine sont clairs et, si les urines des 2 verres sont troubles, il utilise 200 grammes de la solution à 1 % pour laver l'urètre antérieur et 200 grammes pour faire un lavage uréthro-vésical. L'écoulement cesse du 2^e au 8^e jour et se réduit à une goutte matinale.

Si des filaments persistent dans le premier verre avec cependant une urine parfaitement claire et que l'expression de l'urètre ne donne qu'une goutte opaline, De Sard conseille, au lieu des lavages, les injections avec une solution à 10 %, gardée cinq à dix minutes. A cette période, il a guéri tous ses malades par cette méthode de traitement et n'a constaté qu'une légère douleur aux premiers lavages. Dans l'urétrite blennorrhagique à la période aiguë, il emploie les lavages journaliers avec 600 grammes de solution à 1/200 grammes pour le lavage de l'urètre antérieur, et 200 grammes pour le lavage uréthro-vésical. La durée du traitement est de 13 à 40 jours et a donné, entre les mains de De Sard, 33 guérisons sur 36 malades.

C'est à cette période que l'argyrol aurait ses indications les plus favorables. Sous son influence, les douleurs s'apaisent, l'inflammation diminue au premier lavage et l'écoulement cesse au 20^e jour, en général, après sa diminution progressive et éclaircissement des urines.

De Sard a utilisé l'argyrol dans les uréthrites compliquées de prostatite et d'épididymite et, en plus, il fait des frictions avec la pommade à l'argyrol à 15 %.

Sous cette influence, il a observé une diminution du gonflement et la baisse de la température.

Sur 100 cas traités, De Sard indique 41 guérisons de blennorrhagie à la période de début, 36 guérisons à la période aiguë, 6 guérisons à la période de déclin, et 17 guérisons d'urétrites compliquées.

Janet est un partisan de l'argyrol, qu'il emploie dans le traitement abortif de la blennorrhagie et dont il a décrit la technique dans le *Journal d'Urologie* de 1913, ainsi que dans la thèse de son élève Richard. Il conseille, en outre, l'argyrol dans ce qu'il appelle le « Traitement rapide » de la blennorrhagie, qui fait l'objet de la thèse de Vacher.

Janet admet que le traitement abortif peut être tenté :

1° Alors que l'infection n'a pas envahi tout l'urèthre antérieur ou tout au moins n'a pas franchi le sphincter membraneux et gagné l'urèthre postérieur.

2° Quand l'infection est encore superficielle et n'a pas encore envahi les régions sous-épithéliales, glandulaires et interstitielles de la muqueuse, c'est-à-dire quand l'apparition de la sécrétion ne date pas de plus de 12, 24, 36 heures au maximum.

A ce stade, on constate une sécrétion, soit muqueuse soit muco-purulente, blanchâtre ou blanc jaunâtre, pas très abondante encore et contenant des polynucléaires et des colonies de gonocoques surtout extra-cellulaires ;

3° Quand l'urèthre est peu enflammé, à peine rouge ;

4° Quand les urines du 1^{er} verre sont encore claires ou légèrement troubles, avec un certain nombre de filaments muco-purulents en suspension, celles du 2^e verre étant claires.

Etant données ces conditions favorables, Janet pratique

un lavage de l'urèthre antérieur avec un demi-litre d'argyrol à 2% en prenant la précaution de nettoyer à fond le méat, la fosse naviculaire, les premiers centimètres de l'urèthre.

Après ce lavage, il exprime doucement l'urèthre depuis le bulbe jusqu'au méat, afin d'expulser le plus complètement possible le liquide qui pourrait y séjourner.

Ces précautions prises, Janet injecte 5 à 7 centimètres cubes d'une solution d'argyrol à 20%. Le méat est tenu fermé pour faire séjourner la solution pendant cinq minutes en laissant échapper de temps en temps une goutte pour bien désinfecter le méat.

Le malade reste ensuite le plus longtemps possible sans uriner. Après chaque miction, il pratiquera une injection de 5 centimètres cubes qu'il gardera 5 minutes.

Le malade reviendra 24 heures après la 1^{re} injection, ayant fait au moins 2 injections chez lui.

Si le traitement doit réussir, on ne trouve dans le pus que quelques cellules épithéliales et de nombreux leucocytes, pas de gonocoques, mais des débris punctiformes.

Janet fait alors une deuxième injection avec la solution à 20 % après avoir pris les précautions déjà décrites et le malade pratique après chaque miction une injection de 5 centimètres cubes d'argyrol à 10 %.

Après le 4^e jour, si les gonocoques n'ont pas reparu, cesser le traitement.

Janet conseille le « traitement rapide » si l'écoulement date de plus de 48 heures et s'il apparaît que le traitement abortif n'ait guère de chances de réussir.

La technique du traitement est identique à celle du traitement abortif. Toutefois, au lieu du lavage prémon-

toire de l'urèthre antérieur, on pratique un lavage uréthro-vésical avec deux litres d'une solution d'argyrol à 1 %, dont un demi-litre sert à laver l'urèthre antérieur et le reste est destiné au lavage uréthro-vésical.

Ensuite, on fait une injection avec 10 centimètres cubes d'une solution à 1 %. Celle-ci est gardée 5 minutes.

La durée du traitement est de 10 jours à raison de deux lavages par jour suivis d'injection.

Les résultats de Janet sont les suivants :

98 cas traités dont 47 succès, se décomposent ainsi :

56 cas traités avant les 12 premières heures : 36 succès, 20 insuccès, soit 64 % de résultats favorables ;

42 cas traités au delà des 12 premières heures, 11 succès, 31 insuccès, soit : 26 % de résultats favorables.

Vacher, sur 15 cas de traitement rapide signale 11 guérisons en moins d'un mois.

Christian, de Philadelphie, qui a employé le traitement avec l'argyrol en injections au début de la blennorrhagie, a donné la statistique suivante : 48 observations de malades.

9 ont été guéris en 2 semaines ;

17 — en 3 semaines ;

12 — en 4 semaines ;

7 — en 6 semaines ;

3 — en 8 semaines.

En somme, sans avoir une valeur spécifique dans la blennorrhagie, l'argyrol offre, au début, un mode de traitement indolore, non caustique et souvent efficace.

2° L'Albargine

L'albargine est une combinaison de nitrate d'argent avec un produit de dédoublement de la gélatine. Ce médicament découvert par Liebrecht est une poudre brillante, jaunâtre, très facilement soluble dans l'eau. Il contient 15,4 % d'argent. Les solutions sont neutres aux réactifs. Pour les conserver pendant longtemps, il faut les placer dans des flacons de verre colorés. Les solutions tachent le linge, mais la tache s'en va au savon ou au thiosulfate de soude.

Les réactifs spécifiques des sels d'argent, tels que les acides étendus, la lessive de soude, etc., montrent que dans l'albargine le sel d'argent est, pour ainsi dire, masqué dans la combinaison comme c'est le cas dans les combinaisons albuminoïdes de l'argent (protargol, argonine).

L'albargine a une action moins pénétrante que le protargol et l'argonine. Elle ne précipite pas l'albumine.

Les solutions à 1 % ont un pouvoir bactéricide énergique, mais inférieur toutefois à celui du nitrate d'argent, notamment pour le gonocoque. En injections dans l'urètre, la solution d'albargine provoque une douleur passagère.

On l'utilise en solutions de 1 % à 1 % dans la blennorrhagie aiguë. Pour le traitement abortif, on a recours aux instillations avec des solutions de 1 à 3 %. Les résultats obtenus seraient assez bons. D'après Behring, l'albargine n'aurait aucun avantage sur les autres antiblennorrhagi-

ques. Klemm dit avoir employé avec succès l'albargine dans l'entérite muco-membraneuse.

Signalons enfin que chez la femme on a employé l'albargine en injections vaginales à 5 %, intra-utérines à 5 % et en tampons à 3 %.

3° Le Hégonone

Le Hégonone est une combinaison d'albumine non pas avec un sel ordinaire d'argent, mais avec un sel complexe d'argent et d'une base aminée. C'est une combinaison de nitrate d'argent et d'ammoniaque avec une albumose. Sa teneur en argent est de 7 %. Sa solubilité dans l'eau de 10 % environ. L'argent est masqué dans la combinaison et ne coagule pas l'albumine ni à chaud, ni à froid.

Cette préparation a été introduite en thérapeutique en 1910 en Allemagne, où Rosenfeld l'a employée dans la blennorrhagie en injections à 0,25 %, en lavages à 1 %, suivant la méthode de Janet.

Le Hégonone ne paraît avoir aucun avantage marqué sur ses précédents.

4° Le Solargyl

Le solargyl est un oxyde d'argent combiné avec des protéoses et leurs produits de dédoublement. Il contient 30 % d'argent et se présente sous la forme de petites paillettes brillantes. Il n'est pas sensible à la lumière, à l'humidité. Insoluble dans l'alcool, il est soluble dans l'eau, donnant une solution rouge sang. Il peut être sté-

rilisé. Le solargyl a été très peu employé en thérapeutique.

5° L'Argentamine

L'argentamine ou éthylène diamine phosphate d'argent a été préparée pour la première fois, en 1896, par Floor.

C'est un mélange d'une partie de phosphate d'argent avec deux parties d'éthylène diamine.

Elle se présente sous la forme d'un liquide clair incolore à réaction alcaline, contenant 6,4 % d'argent.

Cette substance, se décomposant à la lumière, doit être conservée dans des flacons colorés. Son action diminue avec le temps.

L'argentamine ne coagule pas les matières albuminoïdes. Les expériences de Schœffer montrent que l'argentamine ne donne pas de précipité dans les liquides contenant de l'albumine seulement, ou de l'albumine et du chlorure de sodium à la fois. Mais dans les liquides contenant seulement du chlorure de sodium il se forme un précipité.

L'action pénétrante de l'argentamine est supérieure à celle du nitrate d'argent, comme nous l'avons vu déjà au chapitre qui traite des propriétés physiologiques du nitrate d'argent. Cette propriété pénétrante est attribuable à l'éthylène diamine, qui jouit de la propriété de dissoudre les éléments organiques et, par conséquent, de faciliter la pénétration de l'argent.

Schaeffer a étudié l'action antiseptique de l'argentamine. Avec une solution au 1/4.000, il a vu que le bacillus prodigiosus est tué en 20 minutes dans l'eau et dans

le bouillon, en 1 heure 1/2 dans le liquide d'hydrocèle, tandis que, dans le sérum, le microbe est encore vivant au bout de deux heures. Le pyocyanique est tué avec la solution au 1/4.000, en 20 minutes dans l'eau, en une heure trois quarts dans le sérum.

La solution au 1/4.000 tue le staphylocoque doré en 2 minutes. Le gonocoque, dans l'eau stérilisée, est tué en dix minutes et, en une heure et quart dans le sérum.

Applications thérapeutiques.

En vénérologie. — L'argentamine a été employée dans le traitement de la blennorrhagie par Schaeffer, Janet, Neisser. Ce dernier la considère comme un médicament auquel on peut se fier. Janet dit avoir obtenu des résultats favorables dans le traitement des cystites avec des solutions de 1/1.000 à 1/1.500.

Schaeffer se'est servi de l'argentamine en injections avec des solutions de 1/5.000 à 1/4.000 en lavages avec des solutions de 1/10.000 à 1/6.000. Il a traité ainsi 72 malades ayant des blennorrhagies à la période d'état.

Il a constaté que, sous l'influence d'un traitement régulier, les gonocoques disparaissaient au bout d'un temps variant de 3 à 15 jours. D'après sa statistique, la guérison survenait au bout de 3 semaines et demie à 4 semaines.

Mais Schaeffer reproche à l'argentamine d'être irritante pour la muqueuse uréthrale au niveau de laquelle se produit une sécrétion purulente abondante. De plus, il faut se rappeler que l'argentamine précipite les chlorures.

En ophtalmologie. — J. Imre expérimenta le premier

l'argentamine en oculistique, et Hoör en répandit l'emploi, montrant que cette préparation ne provoquait ni douleur, ni réaction, ni larmoiement, ni hyperhémie.

Darier, en France, utilisa l'argentamine en solutions à 3, 5 et 10 % qui répondent aux solutions de nitrate à 0,50, 1, 2 %.

Il considérait l'argentamine comme étant d'une valeur thérapeutique au moins égale à celle du nitrate d'argent, sauf dans les ophtalmies dues au gonocoque où le médicament serait d'une efficacité insuffisante. Après essai chez 115 nouveaux-nés, Darier a abandonné l'argentamine dans le traitement préventif de l'ophtalmie des nouveaux-nés, mais il est partisan de l'utiliser dans les conjonctivités folliculaires et granuleuses.

En résumé, l'argentamine n'est plus utilisée actuellement, parce qu'elle est difficile à conserver, irritante dans la blennorrhagie et précipitable en présence du chlorure de sodium.

6° L'Argoplex

L'argoplex a été préparé par Hoffmann Laroche, en 1920. C'est une polyglycine, c'est-à-dire un acide amino-acétique $\text{Ag} (\text{C}_2 \text{H} \text{O}_2) \text{n}$.

Ce sel contient 10 % d'argent et se dissout surtout dans l'eau tiède. Il n'a jamais été utilisé en France.

7° Le Tachiol

Le tachiol ou fluorure d'argent est une substance cristalline soluble dans l'eau, très bactéricide, mais, en pré-

sence des albumines, elle perd son pouvoir antiseptique. Elle contient 81,7 % d'argent.

Son usage est resté limité à la désinfection de l'eau potable.

8° L'Actol

L'actol ou lactate d'argent (*argentum lacticum*), est une poudre blanche inodore, presque insipide, soluble dans 15 parties d'eau s'agglomérant facilement et se décomposant à la lumière, ce qui fait qu'on ne peut l'employer qu'en solution. On l'obtient en faisant bouillir du carbonate d'argent avec une solution diluée d'acide lactique. L'actol contient 51,5 % d'argent.

Bayer a étudié l'action bactéricide de cette préparation sur le staphylocoque, le streptocoque, la bactérie charbonneuse. En cinq minutes, ces microbes sont tués par une solution à 1 ‰.

Crédé, en 1896, au 25^e Congrès allemand de chirurgie, a recommandé l'actol.

Il ne paraît présenter aucun avantage sur les autres composés organiques de l'argent. En outre, pour Mergl, il serait d'une application douloureuse.

Darier ne semble pas en avoir continué l'essai dont il parle dans son article du *Bulletin de Thérapeutique* de 1898.

L'actol a été surtout employé comme antiseptique en solution de 1/2 ‰ à 1/200 pour lavages des plaies.

9° L'Itrol

L'itrol ou citrate d'argent, qui contient 60,8 % d'argent,

a été introduit en thérapeutique par Crédé, en 1897, dans le pansement des plaies.

C'est une poudre légère, inodore, blanche très peu soluble dans l'eau, 1 pour 3.800, très sensible à la lumière. Il ne peut être chauffé au-dessus de 300, et colore le linge en brun.

L'itrol est une substance peu irritante, à laquelle Crédé a accordé des propriétés antiseptiques marquées.

Il a été surtout employé dans le traitement des plaies pour remplacer l'iodoforme sur lequel il présente l'avantage d'être inodore.

N'étant pas irritant pour les tissus, il peut séjourner longtemps au contact des plaies, sans crainte d'accident. Les applications thérapeutiques de l'itrol ont pris fort peu d'extension. Ce médicament a été préconisé, en 1897, par Nénadovic, soit en poudre, soit en solution à 1 et 3 %. Il aurait obtenu, par ce moyen, de très bons résultats dans le traitement de la conjonctivite granuleuse.

Mergl, de Strasbourg, est très partisan de l'itrol qu'il emploie en insufflations dans les conjonctivites catarrhales, purulentes, granuleuses. Dans le trachôme, il admet que la sécrétion est très vite tarie, aussi bien que par le nitrate d'argent. Mais il y a des affections, les ulcères cornéens, par exemple, qui ne supportent pas l'itrol, et dans lesquels il provoque une infiltration totale de la cornée.

Les résultats que Darier a obtenus, soit en poudre, soit en pommade, ne l'ont pas engagé à continuer ses recherches sur cet agent qui ne lui a offert aucun avantage sur l'argentamine.

En somme, l'itrol, à part les essais de Nénadovic et de

Mergl, en ophtalmologie, a été surtout utilisé dans le pansement des plaies.

10° L'Ichtargan

L'ichtargan est le sel d'argent d'un acide sulfonique, dérivant des huiles de schiste ou ichtyol. C'est un thio-hydro-carburo-sulfonate d'argent.

Il a été introduit en thérapeutique, en 1900, et paraît avoir pour but thérapeutique de combiner les effets antiseptiques de l'argent avec l'action cicatrisante de l'ichtyol. Son mode de préparation est décrit dans le brevet anglais. 5004, accordé en 1898. Il est prescrit parfois en thérapeutique, sous le nom latin d'argentum thio-hydro-carburo-sulfonicum.

L'ichtargan se présente sous la forme d'une poudre gris clair, d'odeur faiblement aromatique, de goût brûlant, facilement soluble dans l'eau et donnant des solutions de couleur orangé. Il contient 27,1 % d'argent et 16 % d'ichtyol, exprimé en soufre.

Les solutions aqueuses ne précipitent ni les chlorures ni l'albumine.

L'ichtargan a été employé seulement en Allemagne en solution aqueuse ou en poudre mélangé avec du talc. On a beaucoup vanté son pouvoir antiseptique et cicatrisant, ainsi que sa faible toxicité, ce qui a permis de l'utiliser en lavages de l'urèthre avec des solutions dont le titre varie entre 1/10 et 1/5.000 et en instillations avec des solutions à 1 et 2 %.

11° Le Sophol

Le sophol est un formo-nucléinate d'argent. On obtient les formo-nucléinates de soude par l'action de la formal-déhyde sur les nucléinates ; les sels donnent, avec du nitrate d'argent, des précipités insolubles que l'on solubilise par cuisson avec du chlorure de sodium.

Cette préparation nous montre qu'on est en présence d'une combinaison complexe et non d'un sel.

Le sophol contient 20 % d'argent. Il se présente sous la forme d'une poudre jaunâtre à saveur métallique.

La solution aqueuse est opalescente, faiblement alcaline. Ce produit est insoluble dans les solvants organiques.

Heiff a proposé de remplacer le protargol par le sophol comme médicament prophylactique de l'ophtalmie des nouveaux-nés. Il utilise la solution à 10 % dont il instille quelques gouttes. Ce serait un produit plus actif moins instant que le protargol avec lequel il aurait obtenu de bons résultats.

12° L'Argentol

L'argentol ou quinoseptolate d'argent est une combinaison de l'argent avec l'acide oxy-quinoléine sulfonique.

C'est une poudre jaune contenant 31,2 % d'argent difficilement soluble dans l'eau, mais qui peut se pulvériser.

Elle se décompose par l'ébullition en argent très finement divisé.

L'argentol est un produit ni irritant ni toxique qui, au contact des produits septiques donne de l'oxy-quinoléine

très antiseptique, pendant que l'argent produit son action thérapeutique. Il est, en outre, hémostatique et désodorisant.

Les indications thérapeutiques de ce médicament se trouvent dans le traitement des plaies et dans la blennorrhagie où on l'a employé des émulsions mucilagineuses.

13° L'Uranoblen

Combinaison d'argent et d'uranine, l'uranoblen est un produit irritant qui a été utilisé par Strasberg, en gélules, dans les vulvo-vaginites des enfants et dans la blennorrhagie chronique.

CHAPITRE IV

Les solutions colloïdales d'argent

A. Considérations générales sur les métaux colloïdaux

Graham, en 1862, constata, le premier, en étudiant la diffusibilité dans l'eau des divers corps, que, tandis que certains d'entre eux donnaient avec l'eau des solutions claires transparentes, et étaient capables de diffuser à travers les membranes d'un dialyseur, d'autres corps, au contraire, donnaient avec l'eau des solutions opalescentes, précipitables par des sels neutres sans action chimique sur elles, et incapables de diffuser à travers les membranes d'un dialyseur.

Graham, dans ses expériences, versait 70 centimètres cubes d'eau distillée dans une éprouvette, et portait, au fond de celle-ci, avec une pipette à pointe effilée, 10 centimètres cubes de la solution à étudier.

Au bout de quelques jours, il prélevait avec précaution, 5 centimètres cubes de liquide dans lequel il dosait la quantité du corps mis en expérience qui, du fond de l'éprouvette, avait gagné la surface du liquide. La diffusi-

bilité du corps était d'autant plus grande que le temps qui s'était écoulé pour obtenir un liquide homogène avait été plus court.

Ayant pour unité de vitesse de diffusibilité, celle de l'acide chlorhydrique, Graham a trouvé que le chlorure de sodium diffuse deux fois moins vite, le sulfate de soude, le sulfate de magnésie 14 fois moins vite.

Des corps incristallisables, tels que la gomme, la gélatine, l'amidon, la dextrine, l'albumine, etc., avaient une vitesse de diffusion extrêmement faible ; par exemple, celle du caramel, qui est 98 fois moins rapide que celle de l'acide chlorhydrique. Remplaçant dans son éprouvette l'eau pure par de la gélatine, se prenant en gelée par refroidissement, Graham constata les trois faits suivants :

1° Les corps cristallisables diffusent dans la gélatine solidifiée ;

2° Les corps non cristallisables n'y diffusent que très peu ;

3° Si dans le fond de l'éprouvette on porte avec la pipette un mélange de corps non cristallisables et cristallisables (caramel et acide chlorhydrique par exemple), chacun de ces corps diffuse comme s'il était seul. Cette dialyse permettait donc de séparer les corps cristallisables des corps non cristallisables.

Graham appela les premiers des *cristalloïdes*, les seconds des *colloïdes*. Il supposa, en outre, étant donné l'aspect des solutions que les colloïdes ne se dissolvaient pas véritablement dans l'eau, mais qu'ils y étaient plutôt maintenus en suspension, donnant ainsi des « pseudo solutions ».

Donc, pour Graham, une solution d'un corps était ou n'était pas colloïdale, suivant que le corps donnait ou ne donnait pas de pseudo solutions ou qu'il pouvait ou ne pouvait pas cristalliser.

A notre époque, la conception des solutions colloïdales a pris des limites plus étendues que ne le laissaient prévoir les recherches de Graham. On a pu obtenir des solutions colloïdales avec des substances qui, dans les conditions ordinaires, sont insolubles et qui peuvent, en outre, être obtenues à l'état cristallin, par exemple, la silice, l'alumine, le sesquioxyde de fer. En outre, la plupart des métaux colloïdaux, corps également insolubles dans l'eau, ont été obtenus à l'état de solutions colloïdales.

On ne peut donc plus distinguer actuellement des colloïdes opposables aux cristalloïdes, formant les uns et les autres une classe de corps particuliers. Il n'y a pas de colloïdes, mais un « état colloïdal » comme il y a un état solide ou liquide.

L'étude de l'état colloïdal eut un retentissement énorme. Physiciens, chimistes, biologistes et médecins ont largement glané dans ce vaste champ corpusculaire.

« Aux physiciens, l'étude des colloïdes a donné le
« moyen de se rendre compte des conditions d'équilibre
« et de transformation des systèmes formés par un milieu
« hétérogène, contenant des particules extrêmement
« petites.

« Aux chimistes, les problèmes que posent ce sujet
« sont d'ordre théorique et pratique ; théorique, parce
« qu'il s'agit pour eux de savoir si les colloïdes sont des
« corps de composition chimique définie, analogues à

« ceux sur lesquels portent leurs travaux habituels, ou
« si, au contraire, ils constituent une classe de corps tout
« différents... : pratique, parce qu'il se forme des colloï-
« des au cours d'un grand nombre de réactions chimi-
« ques, et que toute une série de procédés industriels
« (teinture, photographie, collage et clarification des
« liqueurs, fabrication des explosifs, etc.) sont basés sur
« l'emploi des colloïdes et ne sont que l'application de
« telle ou telle de leurs propriétés. » (V. Henri et
Mayer).

Les biologistes ont vu à leur tour que l'être vivant est de structure colloïdale.

Les liquides intra-cellulaires, aussi bien que ceux qui baignent la cellule, ont une structure colloïdale. Il en est de même des membranes cellulaires dont la perméabilité extrêmement variable est réglée par les réactions incessantes qui se passent à leur niveau ; nous pensons ici aux lipoides.

Cet état colloïdal règle tous les phénomènes de nutrition et d'excrétion ; pas la connaissance que nous avons des propriétés catalytiques des colloïdes, nous comprenons à présent les réactions catalytiques de la matière vivante, des diastases qui sont des catalyseurs colloïdaux spécifiques.

Grâce à nos données sur les colloïdes, de nombreuses notions de pathologie générale sont éclairées, notamment en ce qui concerne les précipitines, les agglutinines, les hémolysines, les toxines, les antitoxines et aussi le problème de l'immunité.

L'anaphylaxie elle-même est expliquée par un proces-

sus particulier, relevant du processus général que Widal a appelé « colloïdoclasie ».

La colloïdoclasie est la rupture de l'équilibre physique des colloïdes de l'organisme ; c'est une brusque altération de l'équilibre des colloïdes plasmatiques, plasmas cantonnés dans les vaisseaux, aussi bien que plasmas qui imbibent les organités cellulaires. Le facteur pathogénique de ces phénomènes de choc a été attribué à la floculation, c'est-à-dire à l'agglomération des micelles éparses dans le solvant plasmatique. C'est tout au moins la théorie soutenue par Kopaczewski et Lumière.

C'est encore dans le domaine des actions physiques colloïdales qu'on a cherché l'explication des phénomènes de skeptophylaxie et de désensibilisation.

Enfin, il est utile de signaler la colloïdo-clasothérapie, méthode thérapeutique par le choc colloïdo-clasique provoqué, encore incertaine, que Widal et Nolf ont, les premiers, tenté d'appliquer, et dont notre maître le Professeur F. Arloing, a tenté l'étude expérimentale.

Les médecins enfin ont enrichi l'arsenal thérapeutique en employant les métaux colloïdaux, et cette médication, introduite en France par Netter eut un retentissement considérable.

Sans nous étendre sur la façon dont on envisage la constitution de l'état colloïdal, car ce serait sortir du cadre de notre travail, nous nous contenterons, après avoir défini les solutions colloïdales, d'après la conception moderne, d'étudier rapidement leurs propriétés physico-chimiques, leur action physiologique et, en dernier lieu, leurs applications thérapeutiques.

Nous définirons une solution, dite colloïdale : une pseudo solution formée de particules insolubles extrêmement fines, ultra-microscopiques, en suspension dans un excipient généralement liquide ; en somme, cette pseudo-solution possède la constitution des émulsions dont elle ne diffère que par la petitesse des particules en suspension.

B. *Propriétés physico-chimiques des solutions colloïdales.* — Les solutions colloïdales diffusent la lumière. Cette propriété, mise en évidence par Tyndall, pour les poussières ou les gouttelettes fines dans un gaz ou dans une solution, en faisant passer un rayon lumineux à travers ce gaz ou cette solution, a permis de constater que les solutions colloïdales étaient constituées par des particules extrêmement fines en suspension dans le liquide et seulement visibles à l'ultra microscope.

Ces particules ultra-microscopiques isolées sont le siège d'un mouvement vibratoire consistant en une sorte de trépidation, mouvement vu pour la première fois en 1827 dans le protoplasma des cellules végétales par le botaniste Robert Brown. Ces mouvements, auxquels ce dernier a donné son nom, s'exercent dans tous les sens quelle que soit la nature du corps et sont dus aux chocs des molécules du solvant qui sont supposées très mobiles.

Siedentopf et Zsigmondy montrèrent les premiers les particules contenues dans les solutions colloïdales grâce à un dispositif spécial qui est aujourd'hui l'ultramicroscope.

Ces auteurs ont compté 15 millions de particules dans un millimètre cube d'argent colloïdal, préparé par la

méthode chimique et contenant 0 gr. 04 d'argent par litre, 1 milliard de particules dans 1 millimètre cube d'or colloïdal à petits grains, contenant 0 gr. 05 d'or par litre.

Par une méthode indirecte, car l'examen à l'ultra-microscope seul est insuffisant, on a pu mesurer la grosseur des particules. Leurs dimensions sont extrêmement variables d'une solution à l'autre et aussi dans une même solution. Il y a des particules qui ne sont pas visibles à l'ultra-microscope et dites amicroscopiques, mais en dehors d'elles la dimension des grains varie entre 1 μ et 80 μ . Leur diamètre étant connu, Zsigmondy a calculé leur nombre et déterminé leur surface totale. Celle des grains renfermés dans un millimètre cube d'une solution d'or colloïdal peut atteindre 625 mètres carrés. Or, 1 millimètre cube de cette solution ne renfermant que 0 gr. 00000005 (5 cent millionièmes) d'or divisés en un milliard de grains, représente pour ces granules une surface énorme par rapport à leur masse.

Cette particularité explique un phénomène physique propre aux particules colloïdales : c'est « l'adsorption », phénomène d'adhésion observé par Bunsen et mis en évidence en trempant une lame de verre dans l'eau. Retirée et essuyée très soigneusement, cette lame reste quand même recouverte d'une couche d'eau d'une minceur extrême évaluée à 5/100.000 de millimètre et tellement adhérente, quelle n'est chassée qu'en portant la lame de verre à 500°.

Ce pouvoir d'adsorption est variable suivant la nature des corps mis en présence et s'exerce non seulement vis-à-vis des électrolytes mais aussi des colloïdes eux-

mêmes, de telle sorte que des colloïdes peuvent adsorber d'autres colloïdes. C'est ce qui se passe pour la teinture par les matières colorantes colloïdales, dans laquelle il y a adsorption du colloïde colorant par le tissu. En biologie, cette adsorption des colloïdes par les colloïdes est également intéressante à considérer. On sait, par exemple, que certains ferments solubles se fixent facilement sur tel ou tel précipité gélatineux et que certaines toxines sont dans le même cas. C'est à des phénomènes d'adsorption qu'il semble possible d'attribuer l'action des anticorps sur les antigènes correspondants.

Lorsqu'on dissout un électrolyte dans un solvant, il est dissocié en ions, il est ionisé. Si, à travers cette solution, on fait passer un courant électrique, les ions, possédant chacun une charge électrique, sont transportés les uns (ions négatifs) vers l'électrode positive, les autres (ions positifs) vers l'électrode négative. De même, si l'on fait passer un courant dans une solution colloïdale, il y a transport électrique des granules colloïdaux. Les uns (colloïdes négatifs) sont transportés vers l'anode, les autres (colloïdes positifs) vers la cathode.

Des poudres fines telles que l'argile, le kaolin, etc., peuvent rester en suspension dans l'eau pendant fort longtemps, mais si on ajoute à cette eau des électrolytes, ceux-ci sont adsorbés par la poudre qui devient de plus en plus instable et les grains se rassemblent et finalement se précipitent. Si l'on descend l'échelle de visibilité des grains et qu'on s'adresse aux particules ultramicroscopiques des colloïdes, on constate que les colloïdes précipitent par les électrolytes, mais certains précipitent par les acides et sont rapidement stabilisés par l'addition de petites quantités

de bases, tandis que, pour d'autres, le phénomène inverse se produit. Les colloïdes dont la précipitabilité dépend de l'anion sont des colloïdes négatifs et ceux dont la précipitabilité dépend du cation sont des colloïdes positifs.

Cette précipitabilité présente des degrés. C'est ainsi que certains colloïdes — les colloïdes minéraux en général — précipitent par l'addition de traces d'électrolytes, d'autres, au contraire, — les colloïdes organiques en général, — ne précipitent que par l'addition de quantités relativement considérables d'électrolytes. Les premiers ont été appelés colloïdes instables, tandis que les seconds ont reçu le nom de colloïdes stables. Cette stabilité est, en outre, tributaire de la tension superficielle, de la charge électrique et de la viscosité du système. Grâce à ces notions, en faisant varier un ou plusieurs de ces facteurs, il est possible d'augmenter la stabilité des solutions colloïdales instables ou, au contraire, de rendre instables des solutions colloïdales stables.

Les colloïdes eux-mêmes sont capables d'agir sur les solutions colloïdales pour en modifier la stabilité.

Linder et Pictor ont vu, les premiers, que si l'on mélangeait deux solutions colloïdales de signes électriques opposés il se forme un précipité ou gel constitué par le mélange des deux colloïdes. Si l'on mélange deux colloïdes, de même signe électrique, il ne se produit pas de précipité. Mais, si ces deux colloïdes de même signe électrique sont de stabilité différente, il se forme un complexe colloïdal présentant les caractères du colloïde le plus stable. Par exemple, le mélange d'argent colloïdal et d'amidon donne un complexe ayant les caractères de l'amidon qui est le colloïde le plus stable.

La préparation des solutions colloïdales est obtenue par deux méthodes : la méthode chimique, qui sera exposée à propos de l'étude du collargol ; la méthode électrique, basée sur les expériences de Faraday et de Hirtoff. Le premier, en faisant éclater une étincelle électrique entre deux tiges d'or, obtenait un dépôt métallique sous forme d'une poudre extrêmement fine qui provenait d'une sorte d'arrachement, de pulvérisation des particules, de l'une des électrodes. Le second avait démontré également que des cathodes de platine placées dans des tubes où l'on a fait le vide sont pulvérisées lors du passage des décharges électriques. La méthode d'obtention des solutions colloïdales métalliques par l'action pulvérisante de décharges électriques éclatant entre les électrodes placées sous l'eau a reçu le nom de méthode de Bredig qui en fixa le premier la technique, en 1898. Cette méthode est utilisée pour préparer des solutions colloïdales à grains fins d'or, d'argent, de cadmium, de mercure, etc.

Les solutions colloïdales sont toujours colorées, mais la coloration varie du vert olive grisâtre au rouge violacé, suivant que les granules sont plus ou moins gros. Les métaux colloïdaux sont tous électro-négatifs, instables et, par suite, précipitables par une trace d'électrolyte. Or, comme ils sont appelés dans l'organisme à être en contact d'électrolytes, on a cherché à les stabiliser, sans quoi le pouvoir catalytique auquel on attribue leur action thérapeutique serait détruit. Cette stabilisation est obtenue en rendant les solutions colloïdales isotoniques ou en les additionnant d'un colloïde stable.

Les solutions colloïdales possèdent des actions cataly-

liques comparables à celles des diastases, c'est-à-dire « agissent comme agents capables d'accélérer considérablement la vitesse d'une réaction chimique existant « déjà en dehors d'eux et sans figurer parmi les produits terminaux de cette réaction. » (Oswald). Ces faits ont été étudiés par Bredig, Muller, von Berneck, K. Ikaeda, K. Ernst Kenidert.

Une quantité extrêmement faible d'argent, ainsi que la montré Bredig, suffit pour produire la catalyse de grandes quantités de substances. L'action qu'exerce une solution colloïdale d'argent sur l'eau oxygénée est encore très sensible lorsque la solution ne contient plus que 0 mgr. 3 d'argent par litre. Un grand nombre de poisons ralentissent ou arrêtent la réaction. C'est ainsi qu'une dose correspondant à $1/50.000.000$ de molécule d'acide cyanhydrique arrête l'action catalytique de la solution colloïdale.

De même que beaucoup de diastases et que le sang, l'argent colloïdal colore en bleu la teinture de gaïac et rougit l'aloïne. Cette action est empêchée pour la solution colloïdale, comme pour les diastases, par l'addition d'acide cyanhydrique et d'hydrogène sulfuré.

Une dernière analogie réside dans l'action des poisons sur les solutions colloïdales : Comme l'ont montré Brédig et Ikaeda, les poisons des diastases et du sang arrêtent l'action de la solution colloïdale. Si une dose d'un poison tel que le cyanure de potassium est inférieure à $1/20.000.000$, la solution peut récupérer ses propriétés après élimination du poison ; à $1/1.000.000$, la solution est inactive. Cette analogie, entre les diastases et les solutions colloïdales, a fait donner à ces dernières le nom de

ferments inorganiques (Bredig) ou ferments métalliques (Robin):

C. Action physiologique des métaux colloïdaux.

De nombreuses expériences ont montré que l'argent colloïdal chimique, introduit dans l'organisme, est tout à fait inoffensif. Les travaux de Gompel et V. Henri, avec l'argent colloïdal électrique ont conduit à une conclusion identique. Des injections intra-veineuses sous-cutanées, intrapéritonéales, intrapleurales, sont d'une innocuité absolue pour le lapin. Par voie buccale, des lapins peuvent recevoir par la bouche, journellement, un à deux centimètres cubes d'argent colloïdal, pendant deux mois, sans présenter aucun trouble.

L'action des métaux colloïdaux sur les organes hématopoiétiques et sur le sang a été étudiée chez l'homme par A. Robin et Weill et chez les animaux, par Achard et P. Emile Weill. Les uns et les autres ont constaté immédiatement, après l'injection, une leucopénie puis une leucocytose polynucléaire qui dure environ cinq jours et que remplace une mononucléose secondaire avec éosinophilie. Les globules rouges ne paraissent pas subir de modifications appréciables.

Les métaux colloïdaux ont également une action sur la nutrition. Pour Charrin, il y aurait élévation du quotient azoturique et de la thermogénèse. Pour Albert Robin, l'azote total, l'urée, l'acide urique, le coefficient d'utilisation azotée augmentent après l'injection de ferments métalliques, et cette augmentation atteint son maximum

de vingt-quatre à soixante-douze heures après l'injection.

Au niveau de l'appareil respiratoire, ces mêmes auteurs ont noté une augmentation du quotient respiratoire.

Gompel et V. Henri, par la méthode spectrographique, ont retrouvé l'argent dans le sang après l'injection intraveineuse et également après l'injection intrapleurale, intrapéritonéale sous-cutanée et même après friction. Par cette méthode, on pu suivre l'élimination de l'argent colloïdal que l'on a retrouvé dans la bile et dans le suc pancréatique.

L'injection de 20 centimètres cubes d'argent colloïdal au lapin provoque une ascension thermique. Mais cette ascension, qui atteint son maximum au bout de deux à cinq heures, est bientôt suivie d'un retour à la normale. Chez les individus fébricitants, l'action est des plus variable, on observe tantôt une baisse, tantôt une élévation, de sorte que les métaux colloïdaux ne sont ni des antithermiques ni des antipyrétiques, mais plutôt des hyperthermiques. Baldoni, Brünner, Beyer et Cohn ont montré que l'argent colloïdal a une action antiseptique importante, mais surtout une action empêchante mise en évidence par Netter. Nous aurons à revenir à propos du collargol sur l'action bactéricide des solutions colloïdales.

Les métaux colloïdaux électriques ont paru augmenter la résistance des animaux aux inoculations microbiennes (V. Henri et Mlle Cernovodeanu, Charrin, V. Henri et Monnier Vinard). Pour Iscovesco, ils agissent surtout comme bactéricides. Bossan et Marcellet ont observé que, sous leur influence, le coefficient phagocytaire est élevé

par la formation dans le sérum, pensent-ils, de substances capables d'exalter la phagocytose (opsonines).

Les métaux colloïdaux pourraient jouer le rôle d'antitoxiques (Foa et Aggazotti) et même de désanaphylactisants (Delanoe).

De Applications des métaux colloïdaux en thérapeutique générale.

En thérapeutique, ils trouvent deux ordres d'applications :

Les unes intéressent la pathologie externe. C'est d'elles dont nous nous occuperons, surtout en étudiant le collargol, la lysargine, le syrgol ; l'association de l'argent colloïdal et de sels biliaires. Nous passerons en revue leurs principales indications.

Les autres sont du domaine de la pathologie interne, et la solution colloïdale argentique la plus connue dans ce groupe est l'électrargol.

1° Le Collargol

Le collargol ou argent colloïdal a été découvert en Amérique par Carig Lea, en 1889. Créde le fit entrer dans la pratique thérapeutique et communiqua pour la première fois ses résultats au Congrès de Moscou, en 1897.

Les recherches de Créde restèrent lettre morte jusqu'en 1901, époque à laquelle les praticiens français s'occupèrent du nouveau médicament. Netter, en 1902, communiqua à la Société Médicale des Hôpitaux un travail d'ensemble sur ce médicament. Dès lors, le collargol eut une

vogue considérable tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. On a voulu en faire une panacée et l'on compte les affections dans lesquelles il n'a pas été employé.

Actuellement, le collargol a perdu de son extension en pathologie interne pour faire la place à l'argent colloïdal électrique (sic transit), mais il est encore utilisé en pathologie externe. C'est de ses applications dans cette branche de la médecine que nous nous occuperons.

Le collargol est considéré comme état allotropique de l'argent métallique. Il se présente sous la forme de petits grains noirs, à reflets métalliques, friables, contenant 86,6 % d'argent métallique et une certaine quantité d'albumine destinée à augmenter sa solubilité. Insoluble dans l'alcool et l'éther, il se dissout dans l'eau dans une proportion de 5 %. Les solutions aqueuses ont un reflet vert brunâtre foncé ; vues par transparence, elles ont une coloration rouge brun. Quelque diluée que soit la solution elle reste toujours opaque.

Si l'on étend sur du papier ou du verre du collargol broyé, il se transforme par dessiccation en un enduit brillant vert bleu qui, mis au contact de substances halogènes, donne des couleurs bleues brillantes dues à des interférences qui résultent de la formation d'un enduit fin de combinaison halogénée.

Les acides, même dilués, précipitent les solutions aqueuses de collargol, et le précipité se redissout de nouveau après neutralisation du milieu ; les sels neutres le précipitent également, mais il suffit, pour obtenir sa redissolution, d'ajouter une certaine quantité d'eau. Le chlore,

le brôme, l'iode gazeux ou en solution, donnent, avec le collargol, du bromure, du chlorure et de l'iodure d'argent.

« L'addition de 1 % d'albumine empêche l'argent colloïdal de se précipiter de ses combinaisons albumineuses
« au contact des sels et de se laisser transformer en d'autres composés. » (Desauté).

Placé dans des flacons colorés, le collargol se conserve pendant des mois. On reconnaît que la solution est encore utilisable en en versant quelques gouttes dans l'eau distillée, on doit alors obtenir un liquide brun limpide. Si, au contraire, l'eau devient grise, ou s'il s'y forme un précipité, c'est que la solution est inutilisable.

Préparation du collargol. — Le collargol se prépare par voie chimique ou par voie électrique.

L'argent colloïdal de Carey Lea est préparé par voie chimique, mais il n'est pas de l'argent colloïdal véritable, ainsi que l'a démontré Hanriot.

On prépare le collargol, suivant la méthode de Carey Léa, en faisant agir sur une solution de nitrate d'argent, une solution de sulfate ferreux alcalinisée par du carbonate de soude, ou bien en faisant agir le nitrate d'argent sur une solution formée par un mélange de citrate d'ammoniaque et de sulfate ferreux.

Par voie électrique, la méthode de préparation du collargol est basée sur l'action pulvérisante de décharges électriques qu'on fait éclater entre des électrodes placés sous l'eau. C'est la méthode de Bredig (1898).

Propriétés physiologiques du collargol.

Le collargol est un antiseptique, ainsi que l'ont montré Crédé, Baldoni, Brunner, Beyer et Cohn.

Cohn et Brunner ont montré que le collargol en solution à 1/30 détruit le staphylocoque doré en 10 heures, le streptocoque pyogène en 8 heures, le bacille de Loeffler en 6 heures, la bactéricidie charbonneuse non sporulée, en 4 heures.

Pour Baldoni, l'action bactéricide du collargol serait plus forte ; il trouve qu'avec une solution à 1 % le staphylocoque blanc est tué en 20 minutes, le staphylocoque doré en 30 minutes et le streptocoque en 32 minutes.

Comparativement, avec le sublimé, on voit que le collargol a une action 100 fois plus faible. Le sublimé à 0,006 pour 30 tue le staphylocoque doré dans le même temps que le collargol au 1/30^e. Si, d'autre part, on envisage le pouvoir qu'a le collargol d'empêcher par sa présence dans un milieu le développement des colonies microbiennes, on constate qu'une solution de collargol à 1/2.000 empêche le développement du staphylocoque doré. Pour Cohn, il suffit d'une solution à 1/5.000, et pour Brunner d'une solution à 1/6.000.

Beyer a constaté que du sérum ou un bouillon dans lequel on a fait dissoudre du collargol reste stérile pendant des mois.

Quoiqu'il en soit des résultats précédents qui concordent pas au point de vue de la solution empêchante, il n'est pas niable que le collargol a une action empêchante considérable sur le développement des colonies microbiennes.

Le collargol a un pouvoir pénétrant notable. C'est cette propriété que Crédé avait l'intention de mettre à profit en préconisant la pommade à 15 % ou onguent de Crédé. Sous l'influence de la friction avec cet onguent, les malades ressentent un goût métallique. De même, expérimentalement, on a décelé le collargol dans les couches profondes de l'épiderme et même dans les viscères.

Le collargol est doué d'une toxicité faible. Cohn a pu injecter, dans la veine marginale d'un lapin de 2 kg 150, un décigramme de collargol sans provoquer d'accident.

Jousset a relaté son expérimentation sur le lapin dans les Comptes rendus de la Société de Biologie de 1903. Il administrait du collargol en solution à 1 %, à la dose de $1/4$, $1/2$, 1, 2 centimètres cubes, puis en solution à $1/10$ à la dose de 2 centimètres cubes. Il faisait pénétrer le médicament par les voies les plus diverses, voies veineuse, sous-cutanée, intra-péritonéale, buccale. Il montra que la voie buccale est la plus active, que le collargol tue le lapin dans un temps variant de 41 à 51 jours. Il conclut que le collargol est pyrétogène, qu'il ne détermine pas de suppuration, que son action se localise principalement sur le rein, l'intestin, le foie.

En somme, toxicité faible puisque des doses répétées et progressivement croissantes sont tolérées pendant un temps assez long par le lapin.

Enfin, le collargol, qui est une substance colloïdale, par son pouvoir catalytique, jouit de la propriété, à la manière d'un véritable ferment, d'accélérer par sa présence, à doses infinitésimales, les transformations chimiques de même ordre que celles dans lesquelles interviennent les ferments figurés et les ferments organiques.

De l'emploi du collargol en thérapeutique.

Le collargol, avons-nous dit déjà, a été employé beaucoup en thérapeutique.

En chirurgie, on l'a utilisé dans le traitement des plaies soit en lavages, soit en pansements, soit en injections intra-cavitaires. Crédé, d'une façon systématique, l'employait au cours de toutes ses opérations.

En médecine, Netter s'est fait le champion de ce produit et, en général de la médication colloïdale. Le collargol a eu la faveur des médecins dans presque toutes les infections. Beaucoup moins utilisé actuellement, c'est seulement comme médicament externe qu'il trouve encore des indications.

Nous envisagerons successivement, pour ne pas sortir de notre sujet, son emploi en ophtalmologie, en vénérologie.

En ophtalmologie. — Darier, le premier, a utilisé en France le collargol en ophtalmologie. Peu après la communication de Netter, en 1903, il signalait, en effet, le résultat du traitement des conjonctivites par le collargol, et lui reconnaissait l'avantage d'être indolore et, en outre, plus stable que le protargol. En 1903 également, Bonnaire, dans la thèse de Legrand, signalait les bons résultats de son emploi dans les ophtalmies purulentes gonococciques ou non.

Dans l'ophtalmie purulente des nouveaux-nés, Bonnaire, avec des solutions à 5 %, obtenait la guérison en deux ou trois jours.

De Lapersonne, en 1905, dans la *Presse Médicale* et la thèse de Chevalier, publia ses résultats sur l'action du collargol dans les affections des membranes externes de l'œil.

Chevalier, dans le service du professeur Gayet, à Lyon, obtient, en trois ou quatre jours, la guérison des conjonctivites catarrhales à pneumocoques et à staphylocoques. Dans la conjonctivite phlycténulaire simple, le collargol jugule la vascularisation de la conjonctive et, par son action, empêche la formation de la kératite en bandelettes. Dans la forme pustulo-ulcéreuse, la plus grave, le collargol a une action à la fois bienfaisante sur l'ulcération et sédative des douleurs sans provoquer d'irritation comme le nitrate d'argent. Dans la conjonctivite blennorrhagique en particulier, Chevalier, après avoir énuméré les résultats obtenus par Wolfberg, Dauber, Meyer, Legrand, fait une étude critique du collargol dans cette affection et reconnaît que, tout en étant une arme précieuse, parce que médicament non irritant et non caustique, il ne saurait remplacer le nitrate d'argent dans les cas graves.

A Lyon, Jacqueau est hostile à l'emploi du collargol et se rallie entièrement au protargol.

De Lapersonne, se basant sur ce fait que le collargol n'est pas précipitable, dit qu'il peut être utilisé quand la cornée est ulcérée et que les ulcérations guérissent même très vite en ne laissant qu'un néphélion insignifiant. Parlant de ce fait, il a traité au collargol les kératites purulentes, les abcès de la cornée, les abcès serpiginéux à pneumocoques, l'ulcère de Scemisch, la kératite à hypopion, les plaies scléro-cornéennes et les suites de conjonctivites à gonocoque ou à bacille de Loeffler. Il constate qu'il n'est

pas douloureux, qu'il diminue la photophobie, le larmoiement, et le juge en tout préférable aux injections sous-conjonctivales de cyanure ou de sublimé, qui sont douloureuses. En quelques jours, l'ulcère se déterge, l'hypopion diminue, puis disparaît, et la réparation se fait régulièrement. Les solutions qu'il emploie sont à 1/20.

En résumé, en ophtalmologie, le collargol est un auxiliaire précieux dans les conjonctivites blennorrhagiques, et, dans les kératites simples ou purulentes, et ulcères cornéens, il peut entrer dans la pratique courante.

En urologie. — Le collargol est considéré comme un bon médicament dans le traitement des cystites. Il a été employé suivant des techniques très voisines les unes des autres.

Schlossmann pratique un lavage préalable de la vessie avec une solution à 1 %, puis il en introduit 100 centimètres cubes qu'il laisse au contact de la muqueuse.

Wolker et Lichtenberg injectent aussi 100 centimètres cubes de la solution à 1 % qu'ils laissent le plus longtemps possible dans la vessie.

Tansard emploie la solution au 1/25 dont il injecte 3 à 4 centimètres cubes chaque jour.

Jeanbrau a recours à la solution à 1 % avec laquelle il lave la vessie et il injecte ensuite, à l'aide de la sonde, 10 à 20 centimètres cubes de la solution.

Il pratique une injection par jour, pendant 3 jours, puis il continue le traitement en élevant le titre de la solution qu'il porte à 2, 3, 4 %.

Il a employé également les lavages vésicaux, mais il préfère les injections abandonnées dans la vessie, car le

liquide reste au contact de la muqueuse. Il a insisté sur ce détail technique en 1909, au Congrès de l'Association française d'urologie.

Tavel, de Berne, vide la vessie à la sonde, injecte 10 à 15 centimètres cubes de collargol à 1 % le premier jour ; 10 à 15 centimètres cubes à 2 %, le deuxième jour et les jours suivants, il augmente progressivement le taux de la solution pour arriver à 5 %.

Crédé lave abondamment la vessie avec des solutions à 1/5.000, puis instille en terminant 20 à 50 centimètres cubes d'une solution à 1/200.

Les indications du collargol dans le traitement des cystites sont fournies par les auteurs précédents.

Schlossmann dit que le collargol lui a rendu des « services incomparables » dans les cystites du col ; l'effet obtenu est instantané ; la fièvre tombe, les urines deviennent aseptiques et l'état général se relève.

Walker et Lichtenberg, à Heidelberg, ont utilisé le collargol dans les cystites chroniques et l'hypertrophie prostatique. Ils reconnaissent au traitement l'avantage d'être indolore.

Tansard dit avoir guéri, en 8 jours, des cystites blennorrhagiques.

Jeanbrau donne la statistique de guérisons suivante :

Cystites blennorrhagiques, 8 cas ;

Cystites des prostatiques, 17 cas ;

Cystites des calculeux, 4 cas ;

Cystites par catéthérisme septique, 11 cas ;

Cystites par corps étrangers, 1 cas ;

Cystites d'origine rénale, 4 cas.

Il reconnaît que le collargol donne des résultats égaux

à ceux du nitrate. La douleur s'atténue, les mictions deviennent moins fréquentes, les urines se clarifient, et, après 2 ou 4 injections quotidiennes, les phénomènes de cystite ont disparu.

Minet reconnaît dans le collargol un médicament excellent dans le traitement de la cystite blennorrhagique, mais dans les cas anciens il donne la préférence au nitrate. En tout cas, le collargol est supérieur au nitrate parce qu'il est bien supporté par la vessie, indolore, et parce qu'il ne tache pas le linge. En outre, il n'est pas toxique.

En somme, ses indications se résument dans le traitement des cystites non tuberculeuses, dans les cystites des prostatiques et des blennorrhagiques.

2° La Lysargine

La lysargine a été préparée par Pall avec des dérivés d'albumine obtenus des composés protalbiniques et lysalbiniques.

Ce produit, qui contient 80 à 83 % d'argent, se présente sous la forme de belles aiguilles bleu acier, facilement solubles dans l'eau. Il donne des solutions claires, filtrant facilement, très peu colorantes, tachant peu le linge. Les solutions résistent à l'eau et à la lumière, n'attaquent pas les métaux, peuvent se stériliser au bain de vapeur. La lumière solaire directe les décompose.

La lysargine est peu bactéricide, mais a un pouvoir empêchant très marqué. Elle n'est ni irritante, ni caustique, ni toxique. Comme valeur médicamenteuse, elle est égale au collargol, mais aurait sur lui l'avantage de ne pas provoquer d'hyperthermie. Utilisée en pommade,

elle est facilement absorbée par la peau et éliminée avec les fécès.

En injection sous-cutanée, elle peut provoquer des abcès. Elle est bien tolérée en injections intraveineuses.

La lysargine a été utilisée en lavages, en pommades à 1 ou 2 % dans le traitement des plaies. Signalons également son utilisation en gynécologie et dans le traitement des maladies infectieuses.

3° Le Syrgol

Le syrgol est une combinaison d'oxyde d'argent et d'albumine.

Il se présente sous forme de paillettes noires, solubles dans l'eau. Les solutions peuvent être chauffées, mais sont très sensibles à la lumière.

Ce médicament a été utilisé par Kolbrunner, dans la blennorrhagie, en injections avec des solutions à 1 ou 3 %, dans les ophtalmies gonococciques en instillations à 3 % dans le trachôme et dans les blépharo-conjonctivites en solutions à 1 et 2 %.

4° L'Electrargol

L'électrargol est de l'argent colloïdal préparé par voie électrique. Il a été l'objet d'une infinité de recherches. Sur son action biologique et thérapeutique, on consultera les travaux de V. Henri, Cernovodeanu, Rebière, etc. Son action sur les toxines a été étudiée par Foa et Agazzoti ; son action bactéricide par Charrin, Chirié, Cernovodeanu, V. Henri ; son influence sur la leucocytose, par Achard et P. Weil.

L'électrargol est un argent colloïdal à petits grains, préparé en partant de l'argent métallique pur, en suspension dans de l'eau biologiquement, chimiquement et optiquement pure. Il titre 0 gr. 40 d'argent pour ‰, il est assez fortement coloré en rouge brun.

Nous avons exposé précédemment ses propriétés physiologiques, qui sont communes à celles de tous les métaux colloïdaux, nous n'y reviendrons pas. Fort nombreuses sont les applications thérapeutiques de l'électrargol.

En injections intra-veineuses, le médicament a été utilisé dans le traitement des diverses maladies infectieuses. Leur énumération et l'étude des résultats obtenus ne sauraient faire partie de ce travail.

Nous n'avons à nous occuper ici, brièvement, que des applications thérapeutiques de l'électrargol en pathologie externe.

Affections cutanées. — Les propriétés antiseptiques de l'électrargol l'on fait utiliser dans l'impetigo, l'abcès du sein, les abcès tubéreux, le panaris, etc.

Complications septiques des plaies opératoires ou traumatiques. — Ce chapitre est chargé d'observations. Le professeur Delbet a utilisé l'électrargol à la suite d'opérations dans lesquelles il y avait lieu de redouter des complications séptiques. Il le représente comme un antiseptique inoffensif pour les tissus favorisant les réactions de défense.

Urologie. — Hamonic, injectant de l'électrargol à la dose de 1 à 2 cc. dans l'épididyme, dit avoir obtenu des guérisons d'épididymite blennorrhagique. Sa méthode n'a pas été sans soulever des critiques et le traitement de

cette affection par l'électrargol ne paraît pas avoir été continué.

Gynécologie. Obstétrique. — Dans les complications septiques des affections obstétricales et gynécologiques, l'électrargol a été très employé. Hergott, Delbet, Anderodias, Brintet, Tanret, ont eu recours à lui dans les septicémies chirurgicales, puerpérales, dans la périmétrite.

Ophthalmologie. — Peu utilisé en France en ophthalmologie, l'électrargol a été employé en Allemagne et en Italie dans le traitement des affections de la cornée, les conjonctivites blennorrhagiques. Son emploi ne s'est pas généralisé.

Cette sèche énumération nous est imposée par le but même de notre travail. Nous ne voulions pas toutefois passer sous silence ce médicament. Il a été de ces agents médicamenteux qu'on a utilisé, *larga manu*, tandis qu'ils guérissaient. Actuellement, un septicisme et une prudence, que nous trouvons de bon aloi, sont venu modérer l'engouement des médecins pour l'argent colloïdal à petits grains. Il a toujours des indications, en thérapeutique, c'est entendu, mais il ne faut pas oublier ses dangers. L'argent colloïdal, introduit dans les veines, entraîne une réaction heureuse de l'organisme contre l'infection. Mais ces modifications intimes du complexe colloïdal qu'est le sang peuvent s'accompagner de phénomènes de choc et, s'ils surviennent dans un organisme en état de moindre résistance, il peut se produire des accidents d'une extrême gravité. Rappelons, en passant, ce que nous avons dit plus haut de la colloïdoclasothérapie, de

l'incertitude dans laquelle on se trouve au sujet de son mécanisme intime et des accidents qui en sont la conséquence. L'observation de Péhu et Bértoye est là pour inviter à la prudence. Des médecins ont eu des accidents de choc avec les métaux colloïdaux en injection intraveineuse. Nous mêmes avons observé un cas indéniable de choc avec exitus sur un cheval à myocarde, défaillant, incapable de résister à cette réaction violente.

DEUXIÈME PARTIE

Parmi les sels et composés de l'argent étudiés dans la première partie de ce travail, l'argent entre, en général, seul en jeu comme agent antiseptique.

Au contraire, nous allons maintenant étudier un corps nouveau résultant de la combinaison des sels biliaires et de l'argent colloïdal, dont l'un et l'autre des composants jouit de propriétés pharmacodynamiques spéciales. Le plan de notre travail s'impose.

Dans un premier chapitre, nous étudions les propriétés des sels biliaires ; le suivant sera consacré à la préparation résultant de la combinaison des sels biliaires et de l'argent colloïdal dont nous aurons à envisager les applications cliniques dans un dernier chapitre.

CHAPITRE I

Considérations sur les sels biliaires

La bile, toute théorie sur son mode d'élaboration mise à part, est un produit de la sécrétion hépatique qui s'écoule par le canal cholédoque dans le duodénum après séjour (sauf chez les solipèdes et les colombrins) dans la vésicule biliaire ou elle se concentre et se charge de mucine.

Neutre ou faiblement alcaline, d'une densité oscillant entre 1,015 et 1,035, la bile présente un certain nombre de propriétés qui caractérisent ses éléments.

L'alcool et l'acide acétique la précipitent, caractérisant la mucine ; l'acétate de plomb précipite les corps protéiques, les matières extractives, les savons, l'acide glycolique qui font partie de sa constitution ; les acides forts provoquent la formation d'un précipité poisseux dû aux acides biliaires. Signalons, en outre, la réaction de Gmelin utilisée en clinique pour caractériser les pigments biliaires à laquelle, du reste, le P^r. Hugounencq n'accorde aucune valeur, la réaction de Pettenkofer, réaction de coloration mettant en évidence les acides biliaires, de même que la réaction de Hay sur laquelle nous insisterons plus loin. De couleur jaune orange, la bile verdit à

l'air, se putréfie rapidement, mais, acidifiée, elle se conserve longtemps.

On trouve dans la bile : 1° des sels particuliers, sels biliaires. Ils feront l'objet de la présente étude ; 2° des pigments, pigments biliaires ; 3° de la pseudomucine ; 4° de la cholestérine ; 5° des lécithines, graisses neutres et savons ; 6° des sels vulgaires tels que chlorures et phosphate de soude, de potasse, de chaux, de fer.

La bile contient environ, pour un litre, 980 grammes d'eau et 20 grammes de matières solides. La bile, utilisée en opothérapie, représente donc environ cinquante fois son poids de bile fraîche.

Les sels biliaires. — Les sels biliaires sont les taurocholate et glycocholate alcalins, chez l'homme et chez le bœuf. Le taurocholate de soude existe seul chez le chien. Chez les poissons, la base, au lieu d'être la soude, est la potasse. Chez la plupart des mammifères, les oiseaux, les animaux à sang froid, le taurocholate prédomine de beaucoup. On ne trouve une quantité notable de glycocholate que chez l'homme, le bœuf, le porc. Les acides biliaires, acide taurocholique, acide glycocholique-cholatique, composés organiques azotés n'existent pas à l'état libre dans la bile ; c'est sous la forme de sels alcalins qu'ils se présentent.

A. Préparation et réaction des sels biliaires.

Les sels biliaires sont solubles dans l'eau et dans l'alcool. Ils sont insolubles dans l'éther. C'est cette propriété qu'on utilise pour préparer ce qu'on appelle la bile cristallisée de Plattner.

Pour l'obtenir, on évapore de la bile qu'on reprend par l'alcool ; celui-ci dissout les sels biliaries, la graisse et les pigments. Ces derniers sont enlevés par le noir animal et on traite par l'éther. Seuls les sels biliaries sont précipités. Ils forment une poussière blanche qui s'agglutine lentement en une masse résineuse, d'abord amorphe, qui devient ensuite cristalline. Les cristaux de sels biliaries doivent être conservés dans l'éther, car à l'air libre, ils tombent en déliquescence.

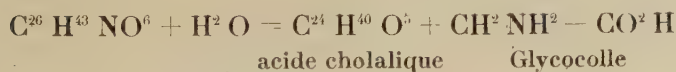
Telle est la bile cristallisée qu'on peut caractériser par la réaction de Petenkoffer.

Les acides biliaries sont au nombre de trois principaux : les acides glycocholique, taurocholique et cholatique. Il en existe en outre quelques autres moins importants.

On peut isoler ces acides des sels biliaries.

a) *Acide glycocholique*. — Pour obtenir cet acide, on précipite de la bile cristallisée de bœuf par l'acétate neutre de plomb. On obtient des sels de plomb qui, après lavage, dessiccation, puis dissolution dans l'alcool, sont décomposés par l'hydrogène sulfuré. On filtre et on ajoute de l'éther pour précipiter l'acide glycocholique qui, d'abord poisseux, cristallise à la longue.

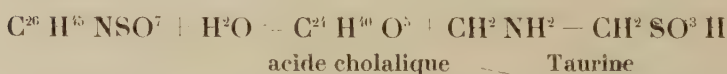
Cet acide, qui répond à la formule $C^{26} H^{43} NO^6$ se présente en fines aiguilles, blanches, soyeuses, amères, peu solubles dans l'eau, l'éther, le chloroforme, la benzine, très solubles dans l'alcool. Il précipite par l'acétate neutre de plomb. A chaud, en présence de l'eau et des acides, l'acide glycocholique se dédouble en glycolle et acide cholalique.



b) *Acide taurocholique.* — On l'extrait en traitant par le sous-acétate de plomb la liqueur filtrée, de laquelle on a précédemment retiré par l'acétate neutre, l'acide glycocholique. On obtient un précipité que l'on dissout dans l'alcool bouillant et qu'on décompose par l'hydrogène sulfuré ; on filtre et on ajoute de l'éther ; l'acide taurocholique qui se dépose cristallise peu à peu.

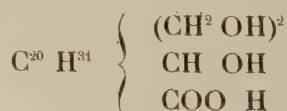
L'acide taurocholique $C^{26} H^{45} NSO^7$ est formé par de fines aiguilles cristallines blanches, très solubles dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Il précipite par le sous-acétate et non par l'acétate neutre de plomb. L'eau et les acides dilués le dédoublent, à chaud en taurine et acide cholalique.

L'acide taurocholique est formé par de fines aiguilles cristallines blanches, très solubles dans l'eau et dans d'alcool, insolubles dans l'éther. Il précipite par le sous-acétate et non par l'autate neutre de plomb. L'eau et les acides dilués le dédoublent, à chaud en taurine et acide cholalique.



c) *Acide cholalique.* — Cet acide, qui n'existe pas dans la bile fraîche est un produit de dédoublement des acides biliaires. Nous avons vu, en effet, que les deux acides taurocholique et glycocholique sont constitués par la combinaison de l'acide cholique avec la taurine pour le premier, avec le glyeocolle pour le deuxième. C'est en faisant bouillir ces acides avec une lessive alcaline qu'on obtient l'acide cholalique.

Il a pour formule :



et se présente sous forme de prismes blancs bien cristallisés, amers, peu solubles dans l'eau, davantage dans l'éther, très solubles dans l'alcool.

En présence de l'iodure de potassium et de l'alcool, il se combine à l'iode pour donner des aiguilles bleues mordorées (réaction de Mylius).

Pour réussir cette réaction, le P^r Hugounenq conseille de dissoudre à chaud 0 gr. 02 d'acide cholalique dans 0 cc, 5 d'iode décime normale dans l'iodure de potassium. On dilue peu à peu en ajoutant l'eau goutte à goutte et maintenant une agitation constante. Des traînées vertes apparaissent d'abord sur les parois du tube, puis des paillettes bleues mordorées se précipitent. Cette combinaison chauffée avec précaution se décolore à chaud et reprend sa coloration par refroidissement.

d) La bile contient en outre en petite quantité de l'acide fellique, corps solide blanc amorphe existant à l'état d'acide glycofellique et taurofellique. Signalons dans la bile humaine l'acide choléique, dans la bile de porc les acides hyoglycocholique, hyotaurocholique. Nous verrons plus loin qu'il existe encore d'autres acides biliaires.

Tous ces acides présentent la réaction de Petenkoffer, caractérisée par une coloration rouge brun quand on ajoute à une de leurs solutions les 2/3 d'acide sulfurique et quelques gouttes d'une solution de saccharose à 10 %. Cette réaction donne au spectroscope deux bandes d'absorption, une près de E, l'autre près de F.

Réaction de Hay. — En recherchant la diminution de la tension superficielle des urines ictériques, Hay remar-

quand si l'on projette dans un verre contenant une certaine quantité d'urine, un peu de soufre, on le voit nager à la surface du liquide quand ce dernier ne contient pas de bile et se précipiter au fond en présence d'acides ou de sels biliaires. Cette réaction à la fleur de soufre est la réaction de Hay. Elle a été introduite en France et étudiée par Frenkel et Cluzet, qui, dans une note à la Société de Biologie, ont établi à son sujet les conclusions suivantes :

« La réaction de Hay s'explique par des différences de tension superficielle ; suivant que le soufre en fleur tombe ou ne tombe pas dans un liquide, la tension superficielle du liquide est plus petite ou plus grande que 50 dynes par centimètre, si la réaction paraît douteuse, la tension superficielle est voisine de 50 dynes par centimètre. »

Cette baisse de la tension superficielle des urines qui donne lieu à une réaction de Hay positive est due à la présence des sels biliaires. Il suffit d'une très petite quantité de bile dans l'urine pour abaisser considérablement sa tension superficielle. Il suffit d'ajouter 5 % de bile à une urine normale donnant 110 gouttes pour obtenir 15 gouttes et en même temps une réaction de Hay positive.

B) *Action physiologique de la bile et en particulier des sels biliaires.*

La bile et les sels biliaires possèdent un ensemble de propriétés que l'on peut utiliser en thérapeutique. Nous les passerons en revue dans ce chapitre.

Toxicité de la bile et des sels biliaires. — La bile est toxique. Cette toxicité, soupçonnée par Deidier au XVIII^e

siècle, connue de Magendie, de Goupil (1838), sembla négligeable à la suite des expériences de Bouisson, V. Dusch, Bamberger, Vulpian.

En injectant dans les veines une certaine quantité de bile, le plus souvent aucun phénomène notable ne fut observé.

La question a été reprise par Leyden (1866), puis par Bouchard. Celui-ci, en injectant de la bile de bœuf diluée au 1/3 au lapin reconnu qu'il fallait de quatre à six centimètres cubes par kilogramme pour le tuer. Cette bile décolorée par le noir animal, par conséquent privée de ses pigments, perd les 2/3 de son pouvoir nocif. Ceci démontre que ce sont les pigments qui sont les éléments les plus toxiques de la bile ; les sels biliaires sont de trois à cinq fois moins actifs.

Etudiant l'action des diverses substances qui entrent dans la constitution de la bile, de Bruin a montré que ce sont les pigments qui agissent sur le cœur qui ralentissent ses battements, puis les accélèrent et diminuent en même temps la pression sanguine.

Le taurocholate ralentit le pouls, le glycocholate l'accélère et abaisse la pression. Mais, d'après de Bruin, c'est surtout aux pigments qu'il faut attribuer cette action sur la circulation.

Pouvoir hémolytique et citolysant. — La bile a sur les globules rouges un pouvoir hémolytique qui fut mis en évidence, en 1840, par Munefeld. Ce pouvoir hémolytique est dû aux sels biliaires (Felz et Ritter) et en particulier au taurocholate, ainsi que l'a montré Rywosch. Celui-ci, en effet, rechercha des données quantitatives sur ce pouvoir hémolytique; il établit en 1891 que les divers acides biliai-

res (taurocholique, glycocholique, choloïdanique, chenocholique, hyocholique) à l'état de sels de soude agissent inégalement sur les globules rouges.

En opérant sur du sang dilué dix à vingt fois avec de l'eau salée, Rywosch est arrivé aux résultats suivants concernant l'action hémolytique de diverses substances :

SUBSTANCES	HEMOLYSE		AUTEURS
	TOTALE	PARTIELLE	
Cyclamine	$\frac{1}{100,000}$	$\frac{1}{285,000}$	TUFANOU.
Sapotoxine	$\frac{1}{40,000}$	$\frac{1}{150,000}$	KOBERT. Pachorulaou.
Quillayate de Na	$\frac{1}{80,000}$	$\frac{1}{100,000}$	KOBERT. TUFANOU.
Sexégine	$\frac{1}{8,000}$	$\frac{1}{32,000}$	ATLAS.
Ricino solyine	$\frac{1}{5,000}$	$\frac{1}{8,000}$	KOBERT.
Chenocholate de Na . . .	$\frac{1}{700}$	$\frac{1}{1,500}$	RYWOSCH.
Taurocholate de Na . . .	$\frac{1}{600}$		
Acide choloidinique . . .	$\frac{1}{500}$		
Acide cholique	$\frac{1}{200}$		
Acide hyocholique	$\frac{1}{200}$		
Acide glycocholique . . .	$\frac{1}{50}$		
Ether	$\frac{1}{3}$		TUFANOU.

Le pouvoir hémolytique de la bile observé *in vitro* par Rywosch et attribuable aux sels biliaires s'exerce également *in vivo* (Richet et Ribadeau-Dumas).

Cette action dissolvante des sels biliaires s'exerce également sur les globules blancs, les cellules des épithéliums. Les amibes, les infusoires également, mais à un moindre degré subissent la dissolution sous l'influence des sels biliaires.

Il convient en outre de signaler le pouvoir émulsif de la bile, qui a une action dissolvante sur les corps gras. L'industrie du dégraissage a mis à profit cette propriété ; ceci constitue en somme une application pratique du rôle de la bile dans la digestion des graisses.

C) *Etude du pouvoir antiseptique des sels biliaires. — Applications à la thérapeutique.*

Les propriétés antiseptiques de la bile sont de connaissance très ancienne. Chez les peuples anciens, la bile était utilisée dans le traitement des maladies des yeux. On la retrouve au moyen-âge dans la pharmacopée.

Action antifermentescible et antitoxique. — Dans les conditions physiologiques normales, la bile s'oppose à la fermentation putride du contenu intestinal. Si elle est détournée de l'intestin dans les cas de fistule ou d'obstruction biliaire, les fécès acquièrent une odeur extrêmement fétide. Cette action antiputride est due aux sels biliaires, en particulier, d'après Maly et Enrich, à l'acide taurocholique.

La bile est capable, ainsi que l'a montré Vincent, de neutraliser certains poisons et en particulier la toxine tétanique. Ce sont le glycocholate, le taurocholate de

soude qui participent à ce résultat. Roger a étudié l'action protectrice qu'exerce la bile sur les produits microbiens prenant naissance dans l'intestin. Il a semé des microbes d'origine intestinale dans deux ballons renfermant l'un du bouillon peptoné, l'autre du bouillon peptoné additionné de 25 % de bile. Après trois ou quatre jours de culture, on reprend les liquides, on les filtre et on les injecte à des lapins par voie intra veineuse. Les accidents produits par les deux liquides sont semblables; mais les doses mortelles sont différentes. Les cultures additionnées de bile, même poussées plus rapidement dans les veines, sont de trois à sept fois moins toxiques que les cultures en bouillon pur. Roger a consigné ses résultats dans le tableau suivant :

NATURE de la CULTURE	Poids de l'animal	VITESSE MOYENNE DE L'INJECTION		Doses mortelles par kilogr.	Rapport des doses mortelle.	
		Par minute	Par minute et par kilog			
		gr.	c. c.			
Cultures aérobies	{ Bouillon pur . . .	1750	1,75	1	4	1
	{ Bouillon avec bile	1800	2	1,44	12,22	3,06
Cultures aérobies	{ Bouillon pur . . .	1830	2	1,09	6,55	1
	{ Bouillon avec bile	1870	3,93	2,10	33,6	5,13
Cultures anaérobies	{ Bouillon pur . . .	2050	3,33	1,55	4,65	1
	{ Bouillon avec bile	1950	5,07	2,48	32,2	6,94

Vincent a fait des expériences analogues. Il se sert de matières diarrhéiques fétides, de matières fécales, de macérations de viande putrifiée. Après filtration sur bougie, il place une partie de ces macératins en contact avec de

la bile et constate que la toxicité des macérations biliées diminue considérablement.

Action neutralisante sur les venins. — La bile a une action neutralisante sur les venins. Fraser, d'Edimbourg, a montré qu'une dose minime de bile, soit de serpent, soit de mammifère, peut neutraliser une dose mortelle de venin. Wehrmann, faisant agir sur les venins de la bile d'anguille et de vipère, remarqua l'atténuation de leur activité. Comme Vincent, il neutralisa aussi par la bile la toxine tétanique. Phésalix et Calmette trouvèrent que la bile a des propriétés neutralisantes sur les venins.

La bile possède des propriétés atténuatrices sur les microbes.

Action sur le bacille tuberculeux et sur le virus rabique.

— En 1908, Calmette et Guérin constatent que le bacille tuberculeux pousse sur la bile pure glycinée à 5 % et stérilisée, et qu'après quelques réensemencements successifs sur ce milieu, il acquiert des caractères très particuliers. Le bacille tuberculeux ainsi cultivé est granuleux; grêle et plus long que sur les milieux habituels, il est incapable de produire des tubercules chez les animaux de laboratoire et se montre dépourvu de qualités pathogènes vis-à-vis des bovidés.

Koch a prétendu immuniser les animaux sains avec de la bile d'animaux atteints de peste bovine avec une injection de dix centimètres cubes. L'immunité dure encore, dit-il, après quatre semaines.

L'action neutralisante de la bile s'exerce également vis-à-vis du virus rabique. Frazius a constaté que la bile d'animal rabique n'est pas virulente. En outre, si l'on

• mélange bile et virus, les animaux ne contractent pas la rage. Il a vu dans ce pouvoir, non pas une simple action chimique, mais un véritable pouvoir antitoxique, car, d'après lui, la bile des animaux sains n'entrave nullement l'évolution de la rage.

Vallée a repris les expériences de Frazius ; il a constaté que non seulement la bile de lapin enragé, mais aussi celle de lapin normal, mélangée au virus rabique, avait un pouvoir empêchant sur l'éclosion de la rage. Il en conclut que la bile n'était pas antitoxique mais « antiseptique ». Du reste, le chauffage, qui détruit le pouvoir antitoxique, n'a pas fait perdre à la bile son pouvoir antiseptique. Quelques minutes de contact de bile et de virus neutralise celui-ci. Donc, la bile de lapin a un rôle antiseptique vis-à-vis du virus rabique.

Action sur le pneumocoque. — L'action antiseptique de la bile s'exerce particulièrement vis-à-vis de deux agents : le pneumocoque, le gonocoque. En étudiant les propriétés bactéricides de la bile ou plutôt de ses sels sur ces deux microbes, nous aurons également l'occasion de voir comment se comportent les sels biliaires vis-à-vis des autres microbes.

Nous verrons ensuite quelles sont les applications thérapeutiques tirées de cette propriété antiseptique des sels biliaires.

Neufeld fut le premier expérimentateur qui étudia les propriétés bactéricides de la bile. Mélangeant 0 cc. 1 de bile de lapin avec un ou deux centimètres cubes de culture en bouillon de pneumocoque, il remarqua qu'au bout de

quelques minutes après agitation, le mélange s'éclaircit complètement dans un temps variant de 3 à 15 minutes. Expérimentant avec de la « bile cristallisée », autrement dit avec des sels biliaires, il obtint les mêmes résultats. Ceci confirmait la notion connue que la propriété antiseptique de la bile était attribuable aux sels biliaires. Neufeld constata que ceux-ci ne possédaient aucune action stérilisante vis-à-vis de la bactériide charbonneuse, du vibron cholérique, du bacille d'Eberth, du bactérium coli, du staphylocoque et de quelques variétés de streptocoques. Il obtint des résultats analogues en expérimentant avec de la bile d'homme, de singe, de chèvre et de bœuf.

Nicolle et Addil Bey, à la suite des travaux de Neufeld, ont étudié l'action de la bile sur le pneumocoque *in vivo*, *in vitro*.

In vivo, ils ont vu que la bile de bœuf éclaircit rapidement une culture de pneumocoque et que le pouvoir bactériolytique ne fléchit pas après stérilisation à 115°, ce qui concorde avec ce qu'avait constaté Vallée.

Utilisant un produit de la pharmacopée allemande, le choléate de soude (Merk) ajouté aux cultures de pneumocoque dans la proportion de 10/3, ils ont vu que cette préparation dissolvait ces microbes aussi bien que la bile de bœuf ajoutée dans la proportion de un pour dix. La culture s'éclaircit en une heure avec une partie de choléate sec pour dix parties de culture ; au titre de 1/220, l'éclaircissement est incomplet, sauf si l'on ajoute un sel alcalino-terreux, le sulfate de magnésie à 2 % par exemple. Cette action favorisante des sels alcalino-terreux s'exerce également vis-à-vis du pouvoir hémolytique de la bile. Nicolle et Addil Bey, comparant le pouvoir bactériolytique du

cholèate et des divers sels biliaires, sont arrivés à des résultats sensiblement parallèles à ceux obtenus par Rywosch, en étudiant leur action hémolytique. Vis-à-vis de la bile le pneumocoque partage donc la fragilité des hématies. Toutes les variétés de pneumocoques se sont montrées également sensibles vis-à-vis du cholèate et des sels biliaires.

In vivo, Nicolle et Addil Bey ont répété les expériences de Neufeld sur la résistance contre l'injection de cultures de pneumocoque, des animaux ayant reçu une injection préalable de culture biliée de pneumocoque. Ces animaux subissent une sorte d'immunisation qui leur permet de résister à une dose sûrement mortelle de pneumocoque.

Vis-à-vis du cocco-bacille, du bacille du choléra des poules, des bacilles morveux et pesteux, l'action de la bile s'est montrée moins active. Mais si on ajoute un sel alcalino-terreux (sulfate de magnésie), l'action dissolvante de la bile est favorisée.

Le vibrion cholérique, le bacille typhique, le coli bacille, la bactériidie charbonneuse, le bacille pyocyannique, le bacille de Friedlander sont beaucoup plus résistants à l'action de la bile que les quatre bactéries précédentes. Le streptocoque et le staphylocoque sont réfractaires, même en présence de sels alcalino-terreux.

Les expériences de Neufeld, Nicolle et Addil Bey ont été répétées successivement par Mandelbaum, Fornet et Wœckers. Ce dernier a montré que, parmi les sels biliaires, c'est le taurocholate de soude qui a le pouvoir antiseptique le plus fort. Expérimentant avec les divers agents de la conjonctivite, pneumocoques, streptococcus mucosus,

gônocoques, staphylocoques, il constata que tous subissaient l'influence bactéricide de la bile. A part le pneumocoque, ses résultats diffèrent donc de ceux de Nicolle et Addil Bey. Il faut cependant tenir compte qu'il employa des solutions fortes de sels biliaires, ce qui peut expliquer les résultats qu'il obtint.

A la clinique ophthalmologique de Bâle, Verderame a expérimenté à son tour l'action de la bile sur le pneumocoque. Voici comment il a conduit ses expériences :

Dans du bouillon stérilisé il a introduit de la bile en solution à 1/2, 1, 2, 5 %; jamais il n'a dépassé ce titre ; en effet, en solution à 10 % il a trouvé la bile irritante pour les muqueuses. Bien entendu il a eu la précaution de préparer des tubes témoins contenant du bouillon non « bilié ».

Il a ensemencé ces tubes de bouillon avec divers microbes, puis au bout d'un temps variant de 15 à 20 minutes, il a centrifugé chacune de ces cultures et examiné le culot au microscope. Ses résultats ont été les suivants :

1° Une race de streptocoque provenant d'une dacryocystite, soumise pendant 20 minutes dans la culture à l'action de la bile, n'a subi aucune bactériolyse.

2° Des staphylocoques provenant d'une panophtalmie, après 16 minutes de contact avec la solution de bile, n'ont subi aucune altération. Par contre, dans une solution concentrée de bile, la dissolution des staphylocoques est complète.

3° Sur un individu atteint d'une dacryocystite bilatérale dans laquelle l'œil droit ne présentait que du pneumocoque et l'œil gauche une association de pneumocoque

et de staphylocoque, Verderame ayant prélevé et ensemencé le pus de chacun des deux yeux, constata la disparition partielle des pneumocoques avec une solution faible de bile, totale avec une solution forte. Les staphylocoques n'ont subi aucun changement.

4° Les pneumocoques prélevés sur un œil de lapin ayant subi une inoculation expérimentale ont été dissous au bout de 10 minutes en bouillon bilié.

5° Mêmes résultats obtenus avec des pneumocoques provenant d'une dacryocystite. Verderame a constaté que la dissolution des pneumocoques ne commence que lorsque dans le bouillon on introduit une solution de bile à un titre supérieur à 2 %.

En somme, de tout cela, on peut conclure que les sels biliaires ont une action bactériolytique indéniable sur le pneumocoque et que cette action est d'autant plus marquée qu'on opère avec des solutions à un titre plus élevé. Avec des solutions à 10 %, le pneumocoque est sûrement dissout.

Applications cliniques du pouvoir antiseptique des sels biliaires vis-à-vis du pneumocoque. — L'action antiseptique de la bile a trouvé en thérapeutique oculaire des applications. Gabrielides, Morax ont employé la bile de lapin dans les affections du globe oculaire causées par le pneumocoque.

Voici à ce propos ce que dit Gabriélides : « Pour notre
« compte, nous préconisons les instillations faites matin
« et soir avec de la bile de lapin et de mouton ; nous
« nous sommes adressé à ce mode de traitement, guidé
« par la propriété bactériolytique de la bile contre le

« pneumocoque et encouragé par une application suivie
« de succès, nous avons obtenu la guérison dans quatre
« cas entre une ou deux semaines avec néphélion de la
« cornée. La bile de mouton est recueillie aseptiquement
« à l'abattoir immédiatement après la décortication de
« l'animal, au moyen de pipettes stérilisées.

Morax, a rapporté à son tour des observations de conjonctivite et d'ulcères serpigneux à pneumocoques, traités avec succès par l'instillation de bile de lapin.

Dans un cas de conjonctivite à pneumocoque, avec douleur, sécrétion abondante, Morax a vu, sous l'influence du traitement par la bile, disparaître les pneumocoques en 24 heures et la douleur cesser également. Le surlendemain, la conjonctive primitivement injectée avait repris son aspect normal.

Le même auteur a traité par la bile de lapin un ulcère serpigneux de la cornée dans lequel le microscope et la culture ont révélé la présence de pneumocoques et de quelques staphylocoques. Cet ulcère, à fond jaunâtre, était entouré d'une zone d'infiltration, qui avait un diamètre de 3 millimètres avec un hypopion d'un millimètre de hauteur. Avec une instillation d'une goutte de bile de lapin, pendant deux jours, Morax constata que l'ulcère était détergé le troisième jour, que la zone infiltrée ne dépassait pas un millimètre, et l'on pouvait distinguer l'iris. Le cinquième jour, la cornée s'éclaircissait et l'ulcère se cicatrisait. Quinze jours après, le malade quittait le service, pouvant compter les doigts à une distance de 30 centimètres. Il ne persistait qu'un leucôme central correspondant aux $\frac{4}{5}$ de la pupille.

En somme, avec deux instillations de bile, l'ulcère est influencé dès le troisième jour, et dès le quatrième jour la réparation se fait.

Qu'il nous suffise de signaler encore deux guérisons d'ulcères serpiginieux, obtenus également par Morax avec le même traitement et un insuccès dans un cas d'ulcération cornéenne par le bacille pyocyanique.

Cette propriété bactéricide des sels biliaires, vis-à-vis du pneumocoque, a été associée à l'action antiseptique de l'argent, réalisant ainsi une action thérapeutique par addition de deux propriétés médicamenteuses. Nous aurons l'occasion de voir, dans un autre chapitre, comment se comporte la combinaison sels biliaires et argent colloïdal en thérapeutique oculaire.

Action antigonococcique des sels biliaires. — Nous allons à présent envisager une autre propriété antiseptique des sels biliaires, cette fois, vis-à-vis du gonocoque et ici encore nous traiterons d'abord des résultats fournis par l'expérimentation et ensuite des applications qu'on peut faire de ces données.

En 1908, Lohlein dans deux cas, constata chez des nourrissons atteints d'ictère intensif, une guérison rapide de conjonctivite gonococcique. Il vit dans ces deux cas une relation entre l'apparition de l'ictère et la guérison de la conjonctivite et supposa que la bile avait un pouvoir antigonococcique. Connaissant le pouvoir antiseptique des sels biliaires et en particulier du taurocholate de soude, il pensa que la guérison était attribuable à la présence des sels biliaires dans les milieux de l'œil, au cours de l'ictère. Dans le but de vérifier cette

hypothèse que lui fournissait l'observation, Lohlein entreprit une série d'expériences.

Dans une première expérience, ilensemença sur bouillon sanglant du gonocoque. Au bout de 36 heures, il ajouta à 1 centimètre cube de ce bouillon de culture, successivement, une même quantité d'eau stérilisée, de taurocholate de soude en solution à 1 % de glycocholate de soude à 1 %. Au bout d'un certain temps, il constata que l'action de ces trois liquides sur la culture de gonocoque était la suivante :

1 centimètre cube de bouillon sanglant ensemencé avec du gonocoque	+ 1 c. c. d'eau stérilisé	+ 1 c. c. de taurocholate de soude	+ 1 c. c. de glycocholate de soude
Nombre de germes au carré	126	75	70

Les sels biliaries ont donc une action bactéricide sur le gonocoque. Comparativement avec le permanganate de potasse et le nitrate d'argent, les sels biliaries se sont montrés doués d'un pouvoir antigonococcique aussi puissant. Le tableau suivant permet de se rendre compte de ce pouvoir antiseptique des sels biliaries qui, en solution à 10 %, ont à peu près la même puissance antiseptique que la solution de nitrate d'argent à 1 % et, en tout cas, sont plus actif envers le gonocoque que le permanganate de potasse en solution à 5 %.

1. c. c. de bouillon de culture de gonocoque de 36 heures		+	+	+	+	+	+	
		3 c. c. d'eau stérilisée	3 c. c. de solution à 1/100	3 c. c. de solution à 1/10	3 c. c. de solution à 1/100	3 c. c. de solution à 1/10	3 c. c. de solution à 1/100	3 c. c. de solution à 5% de PERMAN- GANATE DE POTASSE
			DE TAUROCHOLATE DE SOUDE		DE GLYCOCHOLATE DE SOUDE		de NITRATE D'ARGENT	
Nombre de germes dans une dilution à	40	7.	22	2	12	0	1	0
	400	7.	2	3	3	0	5	155

Recherchant en troisième lieu l'influence de la durée du contact des sels biliaires sur le gonocoque, Lohlein a pu établir les tableaux suivants :

1 centimètre cube de bouillon culture de gonocoque		+	+	+
		1 c. c. de bouillon ordinaire	1 c. c. de solution à 10 0/0 de Taurocholate de Soude	1 c. c. de solution à 10 0/0 de Glycocholate de Soude
Nombre de germes au carré après un contact à 37° pendant :	15 minutes	600	155	367
	3 heures	600	142	100
	12 heures	90	2	1

1/2 centimètre cube de bouillon de gonocoque de 48 heures		1 c. c. d'eau sér. l. sée	1 c. c. e solution à 2 0/0	1 c. c. de solution à 5 0/0	1 c. c. de solution à 10 0/0	1 c. c. de solution à 2 0/0	1 c. c. de solution à 5 0/0	1 c. c. de solution à 10 0/0
			DE TAUROCHOLATE DE SOUDE			DE GLYCOCHOLATE DE SOUDE		
Centrifugation après contact	DURÉE D'ACTION							
	5 minutes	++++ Très grand nombre de cellules	+++	+	0	++	0	0
	15 minutes	++++	+++	++	0	+	+	0

Ces expériences de Lohlein semblent suffisamment démonstratives en ce qui concerne l'action bactéricide des sels biliaires vis-à-vis du gonocoque. Le glycocholate de soude, d'après le tableau précédent, est celui qui a l'action la plus forte et la plus durable. Les deux sels biliaires, vis-à-vis du gonocoque, sont d'autant plus bactéricides qu'ils sont employés en solutions plus concentrées. D'après ce qui précède, on voit que tous les gonocoques sont tués dans une culture avec une solution à 10 % d'un des deux sels biliaires.

Applications cliniques du pouvoir antiseptique des sels biliaires vis-à-vis du gonocoque. — Lohlein a cherché à transporter l'expérimentation du pouvoir antigonococcique des sels biliaires dans le domaine clinique.

Il a constaté que les solutions à 2 et 3 % sont très bien tolérées par l'œil au niveau duquel on ne constate qu'une

hyperhémie passagère. Les solutions à 5 % provoquent une réaction inflammatoire plus vive, avec sécrétion muqueuse, dans laquelle on ne trouve ni desquamation épithéliale, ni leucocytes, comme cela se produit avec des solutions de nitrate d'argent à 1 ou 2 %. Toutefois, Lohlein indique qu'il est prudent de s'en tenir aux solutions à 2 à 3 %, qui ne sont pas irritantes pour l'œil. C'est également l'avis de Weckers et de Verderame, qui emploient les solutions de taurocholate de soude à 2 1/2 % dans les affections oculaires.

L'étude de l'action antigonococcique des sels biliaires est délicate. En effet, en présence d'affections aussi redoutables que le sont les conjonctivites blennorrhagiques, on est retenu par une juste hésitation. Dans ces cas, le temps perdu a une importance énorme. Il faut agir à coup sûr. On s'adresse aux agents médicamenteux qui ont fait leurs preuves, et on n'ose expérimenter une thérapeutique nouvelle. C'est pourquoi, l'essai des sels biliaires dans les conjonctivites gonococciques a été peu tenté. Cependant, Lohlein a eu l'occasion de constater l'action heureuse du taurocholate de soude dans le cas suivant : Il s'agissait d'une malade atteinte à la suite de conjonctivite blennorrhagique, d'un ulcère cornéen avec perforation et fonte progressive de la cornée. L'œil fut énucléé pour éviter les complications sur l'autre œil. Malgré les lavages pratiqués depuis un mois avec du blenolénic en solution à 10 %, pour tuer les gonocoques et tarir la sécrétion purulente, non seulement la sécrétion ne diminuait pas, mais les gonocoques augmentaient, ainsi qu'on peut le constater grâce à des ensemenement sur agar agar sanglant.

Lohlein tenta alors le traitement avec les sels biliaires.

Avec des solutions à 5 %, le malade ressentit une légère douleur, avec celles à 10 % la douleur était plus vive sans être toutefois incommode. Il se produisit un peu d'hyperhémie conjonctivale avec une légère exsudation sans chémosis. Pendant sept jours, le malade fut soumis deux fois par jour, pendant 5 minutes, à des lavages avec la solution de taurocholate de soude à 5 %. Dès le premier jour, la sécrétion diminuait. Au bout de trois jours, elle ne contenait plus de gonocoques ; plusieurs examens microscopiques journaliers furent négatifs.

Bien qu'en l'occurrence les circonstances fussent particulièrement favorables, la cavité orbitaire, vidée de son organe, présentant peu de replis et pouvant tolérer des solutions plus fortes, il n'en n'est pas moins vrai que les gonocoques disparurent avec rapidité, alors qu'ils avaient résisté au traitement par le blénolénicien pendant un mois.

Lohlein, dans un cas de conjonctivite gonococcique chez un nouveau-né, n'osant assurément pas expérimenter les sels biliaries, a voulu tout de même se rendre compte de la façon dont le glycocholate et le taurocholate de soude se comportaient vis-à-vis des gonocoques contenus dans ce pus.

Il prélevait une goutte de pus, qu'il laissait en contact pendant cinq minutes avec des solutions à des taux divers des deux sels biliaries, puis il ensemait cette goutte de pus sur gélose ascite. Il n'obtint aucune culture positive. On en jugera par le tableau suivant :

Une goutte de pus pendant 5 minutes au contact avec	SOLUTIONS				SOLUTIONS				Eau stérilisée
	2 0/0	3 0/0	4 0/0	5 0/0	2 0/0	3 0/0	4 0/0	5 0/0	
	GLYCOCHOLATE DE SOUDE				TAUROCHOLATE DE SOUDE				
Nombre de colonies sur gelose ascite	0	0	0	0	0	0	0	0	5

Lohlein a insisté sur la propriété dissolvante des sels biliaires vis-à-vis des éléments cellulaires (cellules épithéliales, leucocytes), d'accord en cela avec Rywoch, Nicolle et Addil-Bey. Cette action dissolvante présente un intérêt thérapeutique, car en provoquant la dissolution des sécrétions, les sels biliaires facilitent la mise en liberté des gonocoques et leur action bactéricide est par suite grandement facilitée.

Emploi des sels biliaires dans la prophylaxie de la blennorrhagie. — A. Castellani, à la suite de recherches sur les substances susceptibles de favoriser ou d'entraver le développement du gonocoque, a constaté l'action antigonococcique de la bile et des sels biliaires. Il conseille, à titre préventif, d'utiliser une solution de taurocholate de soude dans la glycérine au taux de 2 à 4 gr. pour 30.

Il conseille, avant le coït, d'instiller dans le méat quelques gouttes de la solution glycinée de taurocholate de soude et, en même temps, de laisser couler de la solution à la surface du gland et du sillon balano-préputial. Après

le coït, le sujet devra se laver la verge et remettre encore quelques gouttes du prophylactique dans le méat et en enduire le gland.

Castellani trouve que les résultats obtenus au cours de ses essais sont parfaitement satisfaisants.

Il a expérimenté chez deux sujets, qui s'étaient spontanément offerts, la valeur prophylactique du taurocholate de soude. Chez l'un, il introduisit, dans le méat, du pus blennorrhagique provenant d'un cas récent, très riche en gonocoques et mélangé, pendant trois minutes avec la solution glycinée de taurocholate de soude ; chez l'autre, il commença par introduire dans le méat quelques gouttes de la solution de taurocholate, puis au bout de 3 minutes, il déposa du pus blennorrhagique dans lequel les gonocoques étaient très abondants ; 5 minutes après, l'individu se lava la verge avec de l'eau et du savon et introduisit de nouveau quelques gouttes de la solution de taurocholate. Les deux sujets restèrent indemnes de toute infection gonococcique. Castellani reconnaît comme avantages à la médication d'être d'une préparation facile, peu coûteuse, et ne nécessitant aucune instrumentation ; de plus, elle ne détermine pas la moindre sensation de cuisson.

K. Ritter et Hoffmann, à Vienne, ont étudié, à leur tour, l'influence des sels biliaires sur le gonocoque. Ils se sont servi de bile d'homme et de bœuf avec des résultats à peu près identiques. Ils ont traité une série de malades atteints de blennorrhagie par des injections d'une solution à 1 ou 2 % de bile qu'on laissait 5 à 6 minutes dans l'urèthre. Ils ont constaté une diminution de l'écoulement et des gonocoques, mais pas une guérison. Par

contre, avec une solution à 5 ou 10 %, dès le deuxième jour, l'écoulement était très réduit et le nombre des gonocoques très diminué. Dans quelques cas même, ils disparaissaient complètement pour reparaitre toutefois après cessation du traitement.

Dans une deuxième série d'expériences, le traitement avec la bile fut combiné au traitement par les métaux lourds, en particulier l'argent. Mais Ritter et Hoffmann durent abandonner leurs recherches devant l'impossibilité d'obtenir en solution les combinaisons des métaux lourds.

Pour tourner la difficulté précédente, ils traitèrent les malades atteints de blennorrhagie par des injections successives de bile et de sels d'argent (nitrate d'argent, albar-gine, protargol). Les malades ainsi traités virent la durée de leur gonococcie notablement raccourcie sans que l'association n'ait jamais provoqué d'effets irritants.

*
* *

De cette revue sur les effets thérapeutiques de la bile et de ses sels, il nous est permis de conclure :

1° Que les sels biliaires moins toxiques que les pigments ont une action hémolytique, leucolytique, citolytique, émulgente.

2° Que les sels biliaires sont antiseptiques, avec une action particulièrement marquée pour le pneumocoque et le gonocoque ;

3° Que ces propriétés trouvent, en thérapeutique, des applications en particulier si on les associe avec les mé-

taux lourds. Cette combinaison que n'avaient pu obtenir Ritter et Hoffmann a été réalisée en France.

Nous tenterons, dans les deux chapitres suivants, l'étude expérimentale de ce médicament et de ses applications thérapeutiques.

CHAPITRE II

La combinaison des sels biliaires et de l'argent colloïdal

Les pages qui précèdent ont suffisamment documenté sur l'action thérapeutique, de l'argent en général, des sels d'argent en particulier et sur les propriétés biologiques et thérapeutiques des sels biliaires.

Nous avons vu que pour les composés de l'argent on avait surtout recherché des combinaisons donnant au radical argent le maximum d'action antiseptique. Avec le médicament qui nous occupe, au contraire, on s'est efforcé de trouver une combinaison dans laquelle l'argent a toute sa puissance bactéricide et celle-ci est, en outre, renforcée par les propriétés antiseptiques des sels biliaires. Nous avons donc dans l'association, sels biliaires et argent colloïdal, une synergie d'action devant exercer son pouvoir destructeur sur les microbes et, en outre, une préparation qui possède une propriété nouvelle ; nous voulons parler de l'action cytolysante des sels biliaires, propriété éminemment favorable pour faciliter le pouvoir bactéricide de l'argent.

Après des considérations générales sur les propriétés physico-chimiques de la préparation qui fait l'objet de notre étude, nous envisagerons les résultats de notre expérimentation.

A. Etude des propriétés physico-chimiques de l'association sels biliaires et argent colloïdal

L'association de l'argent colloïdal et des sels biliaires se distingue de tous les composés dont nous avons donné un aperçu dans les chapitres précédents par sa solubilité dans l'alcool, le glycol et la glycérine. L'argent colloïdal n'est donc pas dans cette préparation seulement sous la forme hydrosol, mais encore sous la forme alcoosol ou organosol. Cette forme se distingue par sa très grande dispersion, c'est-à-dire une grande finesse des particules colloïdales. Et l'on sait que le pouvoir antiseptique des métaux colloïdaux s'accroît avec la finesse des grains.

L'association de l'argent colloïdal et de sels biliaires préparée suivant un procédé original appartenant à la Société chimique des Usines du Rhône, s'obtient par réduction de l'oxyde d'argent fraîchement précipité au sein d'une solution de sels biliaires dans l'alcool absolu au moyen de l'hydrogène. Elle se présente sous la forme d'une poudre de couleur brun, très foncée, d'une odeur particulière, de saveur amère, et métallique. Sans être déliquescent, le médicament est, à cause de son extrême solubilité dans l'eau, assez sensible à l'humidité. Il prend, en effet, en milieu humide un aspect gluant. Sa solubilité ne peut être exactement établie, car les solutions concentrées deviennent de plus en plus visqueuses, colo-

rées et opaques. Mais le produit se dissout franchement dans la moitié de son poids d'eau distillée. Les solutions préparées avec de l'eau distillée sont stables. L'addition de solutions salines peut cependant les modifier ; ainsi le chlorure de sodium, le nitrate de sodium, le sulfate d'ammoniaque et généralement les sels alcalino-terreux et magnésiens précipitent ces solutions. Le mécanisme de ces précipitations s'explique par la formation de sels ou combinaisons insolubles de sels biliaries qui, en précipitant, perdent leur action protectrice et font coaguler l'argent colloïdal.

La conséquence de ces phénomènes est qu'il faut préparer obligatoirement les solutions de l'association sels biliaries et argent colloïdal avec de l'eau pure (distillée ou fraîchement bouillie), surtout si l'on a affaire à une eau très dure. Les solutions sont stables en présence des alcalis, mais sont, par contre, très sensibles à l'action de tous les acides organiques et inorganiques qui précipitent les acides biliaries libres.

L'association sels biliaries et argent colloïdal, nous l'avons déjà dit, peut se dissoudre dans toute une série de corps organiques.

L'alcool éthylique est un excellent solvant avec lequel on peut obtenir des solutions à n'importe quelle concentration, solutions qui, après évaporation en couche mince laissent une pellicule adhérente de la combinaison.

L'alcool méthylique se comporte de même, mais les solutions semblent un peu moins stables.

Les alcools supérieurs, propylique, isopropylique, butylique, isobutylique sont aussi de très bons solvants. L'alcool amylique de fermentation dissout aussi l'asso-

ciation sels biliaires et argent colloïdal sans toutefois donner une solution très limpide.

Les polyalcools, le glycol éthylnique et la glycérine donnent de même des solutions. Pour les obtenir, il faut broyer le produit dans un mortier avec le solvant tiédi.

Les alcools aromatiques, comme l'alcool benzylique, l'alcool phényléthylique dissolvent le produit de la même façon.

Il est à remarquer que des substances comme le phénol, le gaiacol, l'iso-eugenol, l'eugenol sont aussi de bons solvants.

On pourrait ainsi prolonger considérablement la liste de ces solvants organiques ; citons seulement encore, les substances naturelles comme les huiles éthérées, en particulier l'essence de thym.

Une solution aqueuse à 5 % de la préparation sels biliaires et argent colloïdal séparée de l'eau par une membrane semi-perméable ne diffuse pas. Ceci démontre la nature colloïdale de l'argent et de son protecteur.

La préparation contient :

Argent : 12,5 % ;

Sels biliaires : 87,5.

La teneur en soufre est de 1,6 % ; celle en azote, de 1,8 %.

L'étude des réactions qui caractérisent la combinaison a été faite de la façon suivante :

On calcine une petite quantité du produit dans un creuset ; on reprend par l'acide azotique, on filtre et on ajoute de l'acide chlorhydrique dilué. Un précipité volumineux cailleboté indique la présence de l'argent.

Une solution contenant environ un gramme de la com-

binaison sels biliaires et argent colloïdal est additionnée des $\frac{2}{3}$ de son volume d'acide sulfurique officinal. On obtient, au bout de quelques minutes, un liquide translucide, incolore, présentant toutefois un léger louche grisâtre à la lumière incidente (particules d'argent). On ajoute une goutte de saccharose à 10 % et on porte avec précaution à la température de 70°. Au bout de quelques minutes, on constate une coloration rouge sang, indice de la présence des acides biliaires. (Réaction de Pettenkoffer).

Une solution à 1 % de l'association sels biliaires et argent colloïdal, placée dans un verre à expérience, donne une réaction de Hay positive, si l'on projette à sa surface de la fleur de soufre. On observe en effet :

1° La chute instantanée et pulvérulente de la fleur de soufre au fond du liquide ;

2° La formation d'une pellicule à la surface, résultant de l'humidification d'une partie du soufre, par suite de l'action biliaire ;

3° Par agitation légère, s'observe une nouvelle chute de la fleur de soufre au fond du verre.

Si l'on compte avec le compte-gouttes de Duclaux, le nombre de gouttes de la solution au 1 % du produit, on constate que le nombre de gouttes pour les 5 centimètres cubes que contient le compte-gouttes est de 116 alors que l'eau distillée donne 100 gouttes. Donc abaissement de la tension superficielle de l'eau de la solution, ce qui caractérise également les sels biliaires.

Nous avons calculé la valeur de la tension superficielle

de cette solution à 1 %, en partant de la formule

$$\frac{F'}{F} = \frac{100 D}{N}$$

dans laquelle

F = tension superficielle de l'eau à $15^{\circ} = 75^{\circ}8$ dynes ;

D = Densité du liquide ;

N = Nombre de gouttes ;

F = Tension superficielle recherchée.

F a une valeur de 65,34 dynes.

Le dosage de l'argent se fait en prenant 0 gr. 50 du produit que l'on calcine dans un creuset de porcelaine jusqu'à destruction complète de la matière organique. Après refroidissement, on ajoute au résidu 5 centimètres cubes d'acide azotique à 1,4 et on évapore à sec au bain-marie. On reprend, toujours dans le même creuset, avec 20 centimètres cubes d'acide azotique à 5 %, et on laisse digérer quelques temps au bain-marie. On rince dans un récipient à titration et on amène, à 200 centimètres cubes environ, avec de l'eau distillée. On ajoute comme indicateur, 1 centimètre cube d'une solution à 5 % d'alun de fer et on titre avec une solution N/10 de sulfocyanure d'ammonium.

Si l'on indique par *a* le poids exact du produit, par *b* le nombre de centimètres cubes de sulfocyanure employé, la formule suivante donnera la teneur *c* en argent et pour cent.

$$c = \frac{1,07886}{a}$$

Pour préparer une solution aqueuse de la préparation sels biliaires et argent colloïdal, on verse de l'eau tiède

dans un récipient large (capsule, cristalliseur, becher, etc., etc.) et l'on place délicatement la quantité de poudre à dissoudre à la surface du liquide. En peu de temps, la solution se fait et l'on voit les particules du produit tomber en élégantes stalactites avec des traînées brunâtres, dans le solvant. Il est inutile d'agiter pour accélérer la dissolution, et il ne faut pas verser l'eau sur la poudre.

B. Etude expérimentale de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal

1° Stabilité des solutions de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal.

On a reproché au nitrate d'argent de donner, avec les chlorures, un précipité de chlorure d'argent et de coaguler l'albumine, inconvénients qui limitent l'action antiseptique du sel dans la profondeur des tissus. Nous avons voulu nous rendre compte s'il y avait lieu de faire ce grave reproche à l'association « sels biliaires et argent colloïdal. »

Il a suffi d'observer comparativement comment se comportaient les solutions à des titres divers, de nitrate d'argent d'une part, de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal d'autre part, vis-à-vis de l'albumine, de l'œuf et du sérum de cheval.

1° Nous avons, en premier lieu, préparé une émulsion de blanc d'œuf dans l'eau. Mise en contact avec les solutions des deux médicaments précédents, voici ce que nous avons constaté :

a) Une solution de nitrate d'argent 1/4.000, mise en

contact avec la solution albumineuse, donne un précipité blanc lactescent ne permettant pas de lire l'écriture d'une page de livre placée derrière l'éprouvette.

Une solution de l'association sels biliaires et argent colloïdal à 1/4.000 mise en contact avec la solution albumineuse ne subit aucune modification de coloration comparativement avec une solution témoin. Il est possible de lire à travers cette solution brun clair, l'écriture d'une page de livre placée derrière l'éprouvette.

b) Une solution de nitrate d'argent à 1 ‰, mise en contact avec une solution albumineuse donne un fort précipité blanc, lactescent opaque.

Une solution de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal à 1 ‰ ne donne aucun précipité. La solution, d'un rouge terre de sienne clair, présente la même coloration que le tube contenant une solution témoin de même concentration.

c) Une solution de nitrate d'argent à 1 %, mise en contact avec de l'eau albumineuse donne un précipité blanc très épais formant un coagulum qui gagne le fond de l'éprouvette.

Une solution de la combinaison argent colloïdal et sels biliaires à 1 % placée dans les mêmes conditions ne subit aucune modification dans sa transparence, sa couleur, sa fluidité.

On voit donc qu'avec des solutions à des titres divers la combinaison sels biliaires et argent colloïdal ne fait subir aucune coagulation aux solutions albumineuses.

2° Dans une seconde série d'essais, nous avons examiné comparativement l'action sur le sérum de cheval de l'azo-

tate d'argent et de l'association sels biliaires et argent colloïdal. Nous avons constaté :

a) Qu'une solution de nitrate d'argent à 1 ‰ donne, avec le sérum de cheval un précipité lactescent faible, alors que la combinaison sels biliaires ne fait subir aucune modification au milieu. Le sérum conserve sa coloration ;

b) Qu'une solution de nitrate d'argent à 1 % donne, avec le sérum de cheval, un précipité blanc cailleboté, tandis que ce même sérum conserve sa transparence sans le moindre précipité si on lui ajoute la solution à 1 % de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal. Seule la teinte du sérum est devenue plus foncée par suite de la coloration brune de la solution.

De tout cela, il faut conclure que la préparation qui nous occupe conserve sa stabilité en présence d'un milieu albumineux et en présence du milieu albumineux et chloruré qu'est le sérum sanguin ; par conséquent l'association sels biliaires et argent colloïdal conserve intacte toute son action en présence des tissus, puisqu'elle n'est pas modifiée par eux.

2° Toxicité de l'association des sels biliaires et de l'argent colloïdal.

Il faut que l'équivalent toxique d'un médicament soit aussi faible que possible par rapport à son équivalent antiseptique. Il est évident qu'un médicament toxique aura son action thérapeutique singulièrement diminuée et ne pourra être utilisé librement et sans réserves par le médecin. L'exemple le plus frappant du médicament dont l'équivalent toxique est élevé par rapport à son pouvoir

antiseptique est fourni par le sublimé. L'équivalent toxique du sublimé, autrement dit la quantité nécessaire pour tuer un kilogramme d'animal est de 0,0025. Son équivalent antiseptique, c'est-à-dire la quantité nécessaire pour empêcher le développement d'un microbe dans un kilogramme de matière nutritive est de 0,030. D'après les calculs, on arrive à ce fait que, pour stériliser 1 kilogramme d'animal par le sublimé, il faudrait employer un poids de sublimé 12 fois supérieur à la dose toxique. Cette donnée théorique a son application pratique dans ce fait que le sublimé a dû être abandonné à peu près totalement, particulièrement en gynécologie, où il a été la cause d'intoxications graves.

Pour ce motif, nous avons cru devoir étudier la toxicité du médicament dont nous nous occupons. Nous avons expérimenté sur le lapin, le cobaye, le cheval et nous avons utilisé les diverses voies d'introduction.

D'ores et déjà, on peut avancer que l'association des sels biliaires et de l'argent colloïdal jouit d'une toxicité extrêmement faible.

En injection intrapéritonéale, elle tue le cobaye à la dose de 1 gramme 80 par kilogramme.

Nous avons injecté à un lapin, pendant 12 jours, des doses progressivement croissantes du médicament, et nous l'avons fait pénétrer par les diverses voies d'introduction ((voies intra-veineuse sous-cutanée, intra-péritonéale, digestive).

Ainsi, en 12 jours, à doses progressivement croissantes, à un lapin de 2 kg. 650, 6 grammes du médicament ont pu être injectés. La mort est survenue le 13^e jour, à la suite d'une injection intra-péritonéale avec 1 gramme du

produit. Quelle que soit la voie d'introduction, le médicament s'est résorbé d'une façon complète. Toutefois, l'autopsie du lapin a révélé la présence de parcelles argentiques à la surface du péritoine. Nous attribuons ce fait à ce que la mort est survenue avant que le produit ait eu le temps de se résorber.

Par ingestion, des doses d'un gramme, administrées quotidiennement au lapin n'ont déterminé aucun trouble. L'animal a toujours conservé son appétit et n'a pas maigri. Nous verrons, dans un autre chapitre, quelle a été l'action irritante sur la muqueuse gastrique.

Chez le cheval, nous avons pu expérimenter l'introduction du médicament par la voie intra-veineuse. Notre tentative nous a conduit à observer un choc anaphylactique typique. Bien que le médicament qui nous occupe ne soit pas destiné à être injecté dans les veines et que par conséquent il ne puisse être question des troubles qu'il est susceptible de produire par ce mode d'introduction, nous croyons pouvoir rapporter le phénomène de choc que notre sujet a présenté.

Il s'agissait d'un cheval qui, à la suite de gourme à forme respiratoire, avait présenté une localisation médullaire ayant provoqué de la paraplégie flasque avec titubation du train postérieur, affaissement au cours de la marche et impossibilité du reculer, sans troubles sphinctériens. La lésion, restée sans amélioration depuis plusieurs mois, était telle que le cheval, devenu inutilisable, avait été destiné à la dissection. Ceci nous autorisa à expérimenter sur lui. Ce fut son salut.

Du 8 au 12 décembre, le cheval reçut en 5 injections intra-veineuses une quantité totale de 5 grammes de la

combinaison sels biliaires et argent colloïdal, sans rien présenter d'anormal. Puis, il fut laissé au repos jusqu'au 20. Le 20, injection intra-veineuse de 1 gramme de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal à 10 heures. A 13 heures, le cheval présente brusquement des phénomènes généraux extrêmement bruyants. En premier lieu, la température, qui était de 37° à 10 heures monte à 42° à 13 heures. Le cheval tombe comme une masse présentant des phénomènes de collapsus, avec parésie de l'arrière-train sueurs, un peu de diarrhée, sans modifications respiratoires. L'animal se relève peu après pour retomber de nouveau, puis la crise cesse, laissant notre sujet prostré et comme ahuri. Le lendemain, l'état général était redevenu absolument normal.

A la suite de cette réaction, le cheval est laissé à sa place, oublié puisque condamné, lorsque 8 jours après nous avons la curiosité d'examiner ses allures. Quelle ne fut pas notre surprise de constater une notable amélioration de la paraplégie, amélioration telle que l'animal a pu être remis dans le rang.

La coïncidence de la guérison avec le moment où le phénomène de choc a été observé est difficile à admettre étant donnée la chronicité de la lésion. La toxicité du produit n'est pas non plus à incriminer, attendu que ce sujet avait reçu précédemment une dose d'un gramme de médicament, sans présenter aucun trouble. De plus, il est inadmissible qu'un médicament dont la dose toxique pour le cobaye est de 1 gr. 80 par kilogramme soit toxique au même taux pour un cheval de 450 kg. Donc pas d'intoxication. En cette circonstance, à notre avis, il

s'agissait d'un choc anaphylactique chez un animal sensibilisé par les injections préparantes du début.

Ceci n'est que la manifestation de ce qui se passe à la suite des injections de substances colloïdales, des métaux colloïdaux en particulier. Dans le cas qui nous occupe, nous avons là une application de la colloïdoclasiothérapie dans une séquelle de maladie infectieuse — la gourme — due au streptocoque de Schültze, dont les toxines ont pu provoquer les phénomènes de paraplégie. On sait, en effet, que Chantemesse puis Manfrédi et Traversa, ont pu provoquer chez l'animal des parésies avec des cultures de streptocoque stérilisées par chauffage.

La combinaison des sels biliaires et de l'argent colloïdal introduite dans l'organisme d'un animal peut donc être considérée comme d'une très faible toxicité.

Au contact des muqueuses malades, quelle que soit la quantité absorbée par cette voie, la préparation ne saurait faire courir au malade le moindre risque d'intoxication.

3° Action irritante de la combinaison de l'argent colloïdal et des sels biliaires.

Dans la détermination expérimentale de la valeur d'un médicament, doit entrer l'étude de son action irritante. Il importe, en effet, de savoir si ce médicament peut provoquer au niveau des tissus des lésions destructives et à quelle dose il est susceptible de devenir caustique. Il faut savoir, en outre, quelles sont les conséquences de son emploi prolongé. C'est à ces déterminations qu'est consacré le présent paragraphe. Nous avons étudié l'action irritante de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal sur l'œil, l'urèthre, la vessie et l'estomac.

Nous envisagerons d'abord le résultat des constatations macroscopiques, puis celui de l'examen des coupes histologiques d'organes soumis à des applications répétées de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal.

Nous avons utilisé comme animaux d'expériences, le cobaye, le lapin, le chien, le cheval.

L'œil du lapin tolère sans réaction des solutions concentrées de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal.

Une parcelle de ce médicament, en poudre, a provoqué le lendemain un légère réaction, caractérisée par un peu de chémosis avec de la tuméfaction de la conjonctive palpébrale. L'œil était à demi-fermé et on notait une très légère opalescence de la cornée. Celle-ci avait disparu le deuxième jour, la tuméfaction conjonctivale était moindre et l'œil normalement ouvert. Le troisième jour, il ne restait plus qu'un peu de chémosis.

Un chien, ayant reçu dans l'œil une petite quantité de poudre de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal a montré une gêne de peu de durée (1/2 heure environ) : pendant ce temps, l'animal cherchait à se frotter l'œil avec la patte. Aucune réaction inflammatoire n'a été constatée le lendemain. Pas la moindre opalescence cornéenne.

Nous avons pratiqué une série d'injections sous-conjonctivales chez le cheval avec un centimètre cube de la solution à 2 % ; les injections répétées pendant 8 jours n'ont déterminé aucun trouble au niveau de l'œil. Une fois seulement, nous avons observé de la tuméfaction de la paupière supérieure sans larmoiement. Cette réaction fut du reste passagère et ne dura que 24 heures. On ne saurait lui attribuer une importance puisqu'elle ne fut observée qu'une fois au cours de la série d'injections.

Nous verrons, à propos des résultats fournis par les

examens histologiques, comment s'est comporté l'œil du cobaye à la suite d'instillations répétées de solutions de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal.

A la faveur du cathétérisme de l'estomac, nous avons fait ingérer à un lapin dix grammes par jour d'une solution au 1/10 de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, et cela pendant 10 jours. L'animal n'a manifesté aucun trouble, il a continué à s'alimenter comme auparavant sans maigrir. Son poids, qui était de 3 kg 050 au début n'a pas varié durant la période pendant laquelle on lui a fait ingérer la solution. L'examen de l'estomac n'a révélé aucune trace d'inflammation. L'organe avait conservé sa coloration rosée, sans présenter en aucun point d'ecchymoses ou ulcérations.

L'action des solutions de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal sur l'urèthre et la vessie a été étudiée chez le jeune chien. L'animal étant immobilisé après cathétérisme a reçu, pendant 5 jours de suite, dans la vessie, des injections d'une solution contenant 1 gramme de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal. La solution a séjourné chaque fois pendant 2 heures dans la vessie. Le 6^e jour, le chien a été sacrifié. Macroscopiquement, la vessie et l'urèthre de ce jeune animal ne présentaient aucune trace de lésions inflammatoires. Du reste, à la suite des injections, l'animal ne manifestait aucune réaction douloureuse et restait tout à fait calme pendant le temps que la solution séjournait dans la vessie. Et, dans la suite, il ne montrait aucune gêne à la miction.

Envisageons à présent les résultats fournis par l'examen histologique des organes soumis à l'action des solutions de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal.

Des cobayes ont reçu, dans le cul-de-sac conjonctival, pendant un temps variant de 15 jours à 5 semaines, des instillations quotidiennes d'une solution à 10 %.

Certains ont été sacrifiés le 15^e jour, d'autres le 30^e jour, d'autres enfin au bout de cinq semaines afin de suivre les effets de la médication.

Des préparations histologiques d'yeux ont été soumises sans coloration préalable, à l'action du sulfure d'ammonium qui colore en noir les particules d'argent. Avec cette technique, il était possible de se rendre compte si le médicament s'était fixé sur la cornée et avait provoqué une pigmentation ayant échappé à l'examen macroscopique.

Or, quelle que soit la durée des instillations, nous n'avons observé aucune trace d'argent fixé sur le tissu cornéen. Par conséquent, pas le moindre phénomène d'argyrose comme on en observe avec l'argyrol.

D'autres coupes histologiques d'yeux prélevés dans les conditions énumérées ci-dessus ont été colorées à l'hématéine éosine dans le but, cette fois, de rechercher si la cornée ne présentait pas une réaction inflammatoire. Or, nous n'avons rien observé d'anormal. Les cornées soumises à des instillations pendant 5 semaines ne présentaient pas de lésions d'ordre irritatif.

Ainsi, le médicament qui nous occupe est parfaitement toléré par l'œil même en solutions assez concentrées, puisqu'en pratique on a recours aux instillations au taux de 2 à 5 %.

Dans le même ordre d'idées, les coupes histologiques de l'urèthre du jeune chien, soumis dans les conditions exposées plus haut, aux instillations avec la solution au 1/10 ne nous ont pas permis de déceler la moindre trace

d'inflammation, malgré cependant l'action prolongée du médicament sur la muqueuse.

Ces constatations trouveront leur application en clinique dans le traitement des affections des voies génito-urinaires. Les solutions pourront être utilisées à des concentrations très élevées sans nuire à l'activité cellulaire de la muqueuse. Celle-ci conservant intact son pouvoir défensif ne pourra qu'influencer favorablement l'action du médicament.

4° Action antiseptique de la combinaison de l'argent colloïdal et des sels biliaires.

Parmi les opérations principales que comporte la détermination expérimentale de la valeur d'un antiseptique, il y a lieu d'envisager l'action exercée in vitro par le produit sur les phases diverses de la vie d'un microbe pathogène donné.

Cette étude comprend un ensemble de déterminations :

a) Recherche de l'action empêchante du produit, autrement dit, détermination de la dose qui retarde simplement la germination.

b) Recherche de l'équivalent antiseptique du produit, c'est-à-dire dose minima qu'il est nécessaire d'introduire dans un kilogramme de matière nutritive pour y empêcher le développement du microbe.

A. Action empêchante de la combinaison des sels biliaires et de l'argent colloïdal. — Afin d'obtenir des résultats comparatifs avec d'autres sels d'argent, nous avons étudié simultanément l'action empêchante, de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, du protargol, de l'argyrol.

Nous avons recherché le pouvoir stérilisant de ces produits à la température ordinaire et à 37°. Voici la technique employée d'une façon uniforme.

Dans des tubes contenant 10 centimètres cubes de bouillon ordinaire stérilisé, nous avons ajouté des quantités croissantes de solutions des produits précédents. Ces tubes ont été débouchés et nous avons observé, au bout de combien de temps, le bouillon devenait trouble.

A titre de contrôle, dans chaque essai figurait un tube de bouillon stérilisé bouché et un tube de bouillon stérilisé non bouché.

A la température ordinaire, les tubes non bouchés, contenant 1 milligramme de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, se sont troublés au bout de 4 jours. Il en a été de même pour les tubes de protargol. Ceux contenant de l'argyrol sont devenus troubles dès le lendemain comme le tube témoin. Avec 2 milligrammes de combinaison sels biliaires et argent colloïdal dans 10 centimètres cubes de bouillon, nous n'avons observé aucun trouble dans le bouillon mais seulement la formation d'un voile en surface, alors que les tubes contenant 2 milligrammes de protargol et d'argyrol ont présenté un trouble au bout de 5 jours.

Avec 4 milligrammes pour 10 centimètres cubes de bouillon, au bout de 15 jours, il ne s'est produit aucune pollution du milieu, ni avec l'argyrol ni avec la combinaison sels biliaires et argent colloïdal ; les tubes de bouillon contenant une quantité égale de protargol se sont troublés au bout de 7 jours. Au dessus de 4 milligrammes aucun des bouillons n'est devenu trouble.

Par conséquent à la température ordinaire, l'action

empêchante de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal s'est montrée égale à celle de l'argyrol dont la teneur en argent est cependant plus élevée (20 %) et supérieure à celle du protargol dont la teneur en argent est inférieure (7 %).

En somme, 0 gr. 40, empêchent à la température ordinaire la pollution d'un litre de bouillon.

Il nous reste à voir quel est le pouvoir empêchant des trois médicaments précédents à la température de 37°.

Nous avons opéré pour cela comme précédemment en plaçant à l'étuve des tubes de bouillon contenant des quantités croissantes de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, d'argyrol, de protargol. Tous les tubes contenant un milligramme d'un des médicaments précédents se sont troublés dès le 4^e jour, le témoin étant devenu trouble au bout de 24 heures. Ceux contenant 2 milligrammes des mêmes produits se sont troublés au bout de 10 jours. Enfin, aucun trouble n'était apparu le 15^e jour dans les tubes contenant 10 cent. cubes de bouillon auxquels on avait ajouté 4 milligrammes d'un de ces antiseptiques. Au bout de 25 jours, un trouble était apparu dans le tube contenant 4 milligrammes de protargol. Fait à noter, contraire à ce que Girard avance dans sa thèse, la pollution des tubes contenant du protargol s'est montrée moins rapide à l'étuve qu'à la température ordinaire. Ceci ne nous surprend nullement étant donné que dans l'immense chambre étuve du Laboratoire de Pathologie expérimentale il y a moins de mouvement des particules en suspension dans l'air que dans l'atmosphère du laboratoire assurément assez polluée.

En somme, comme le protargol et l'argyrol, à la tem-

pérature de 37° , la combinaison sels biliaires et argent colloïdal empêche à la dose de 4 milligrammes la pollution de 10 centimètres cubes de bouillon ; autrement dit 0 gr. 40 empêchent un litre de bouillon de se polluer.

Pratiquement, nous voyons que le protargol, l'argyrol, la combinaison sels biliaires et argent colloïdal ont un pouvoir empêchant égal, avec la réserve toutefois que celui du protargol serait inférieur aux deux autres. Cette détermination nous permet de situer parmi les autres antiseptiques, énumérés dans le tableau de Miquel, la place de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal. Et nous voyons en la mettant sur un rang égal à celui du protargol, quelle peut y figurer parmi les substances qualifiées de *fortement antiseptiques*.

Tableau comparatif du pouvoir empêchant de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, de l'argyrol et du protargol

Tubes de 10 c. c. de bouillon contenant		COMBINAISON SELS BILIAIRES ET ARGENT COLLOÏDAL	PROTARGOL	ARGYROL
A la température ordinaire	1 milligramme	Trouble le 4 ^e jour	Trouble le 4 ^e jour	Trouble le 2 ^e jour
	2 milligrammes	Voile en surface le 5 ^e jour, liquide clair	Trouble le 5 ^e jour	Trouble le 5 ^e jour
	4 milligrammes	0 au bout de 15 jours	Trouble le 7 ^e jour	0 au bout de 15 jours
A l'étuve à 37°	1 milligramme	Trouble le 4 ^e jour	Trouble le 4 ^e jour	Trouble le 4 ^e jour
	2 milligrammes	Trouble le 10 ^e jour	Trouble le 10 ^e jour	Trouble le 10 ^e jour
	4 milligrammes	0 au bout de 15 jours	0 au bout de 15 jours	0 au bout de 15 jours
		0 au bout de 25 jours	Trouble le 25 ^e jour	0 au bout de 25 jours

B. Recherche de l'équivalent antiseptique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal

Pour établir l'équivalent antiseptique de la combinaison des sels biliaires et de l'argent colloïdal, nous avons recherché quelle quantité du médicament était nécessaire pour empêcher la culture d'un microbe dans un milieu de volume connu. Notre étude a porté sur le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque.

Nous avons ensemencé du pneumocoque dans 10 tubes, contenant 10 centimètres cubes de bouillon, puis, ajouté au milieu des quantités croissantes de la solution à 1, % de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal. Sachant que cette solution contient 30 gouttes au gramme comptées avec une même pipette, nous avons ajouté 30 gouttes au bouillon du tube I, 35 au bouillon du tube II et ainsi de suite de 5 en 5 gouttes jusqu'à 75 gouttes dans le 10^e tube.

Le lendemain, il y avait un trouble uniforme dans le tube témoin, dans les tubes de 1 à 9, un léger trouble de 1/2 centimètre d'épaisseur dans le fond ; le tube 10 était resté absolument clair, pareil au tube témoin de bouillon non ensemencé. Un étalement de la culture dans les tubes 1 à 9 permit de constater que le pneumocoque avait poussé dans le culot. Le surlendemain, ces tubes étaient devenus absolument limpides alors que le témoin était tout à fait louche.

Par conséquent, un milligramme de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal provoque l'arrêt du développement d'une culture dans 10 centimètres cubes de

bouillon en 48 heures et deux milligrammes et demi empêchent tout développement du pneumocoque dans dix centimètres cubés de bouillon.

Ce qui revient à dire que l'équivalent antiseptique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal est de vingt-cinq centigrammes par litre de bouillon vis-à-vis du pneumocoque.

Ce résultat confirme les données précédemment exposées sur les sels biliaires. Avec le médicament que nous expérimentons, on observe donc le « phénomène de Neufeld » étudié par Nicolle et Addil Bey. En outre, la sensibilité de la réaction paraît accrue par la présence, dans la combinaison, de l'argent colloïdal.

Nous aurons à envisager dans un autre chapitre les conséquences pratiques qui découlent de ces faits, en particulier à propos du traitement des conjonctivites pneumococciques.

Il était intéressant de préciser le pouvoir antiseptique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal vis-à-vis du staphylocoque. C'est ce que nous avons essayé d'élucider en recherchant en même temps quel était le pouvoir antiseptique du protargol et de l'argyrol vis-à-vis du même agent. Ceci a permis d'avoir des éléments de comparaison.

Nous avons disposé trois séries de tubes contenant chacun 10 centimètres cubes de bouillon.

Aux tubes de la première série, nous avons ajouté des quantités de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal allant de 1 milligramme à 12 milligrammes, aux tubes de la deuxième série, les mêmes quantités croissantes de protargol, et à ceux de la 3^e série de l'argyrol dans

des conditions identiques. Un tube témoin de bouillon stérilisé et un tube de bouillon ensemencé avec du staphylocoque ont servi d'éléments de comparaison.

Le staphylocoque a poussé dans tous les tubes contenant jusqu'à 2 milligrammes des trois médicaments précédents. Par conséquent, jusqu'à ce taux, leur action antiseptique est nulle.

Tous les tubes contenant du bouillon additionné de 2 milligrammes $1/2$ de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal sont restés stériles, et, à partir de cette quantité jusqu'à 12 milligrammes rien n'a poussé. L'équivalent antiseptique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal vis-à-vis du staphylocoque est donc de 0 gr. 25 par litre de bouillon.

Si l'on compare ce résultat avec ceux fournis par les tubes contenant du protargol et de l'argyrol, on voit que ces deux médicaments ont le même équivalent antiseptique : en effet, avec 2 milligrammes $1/2$ dans 10 centimètres cubes de bouillon, le staphylocoque n'a pas poussé.

Ces résultats ont été contrôlés par l'examen microscopique et l'ensemencement des milieux.

L'équivalent antiseptique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal vis-à-vis du streptocoque a été recherché dans les mêmes conditions.

Des tubes contenant 10 c. c. de bouillon auquel on avait ajouté des doses de 1 à 12 milligrammes d'un des trois médicaments, combinaison sels biliaires et argent colloïdal, protargol et argyrol, ont été ensemencés avec du streptocoque. Comme pour le staphylocoque, le streptocoque a poussé dans tous les tubes contenant des quan-

tités inférieures ou égales à 2 milligrammes d'un des trois médicaments précédents.

Le protargol a manifesté son action antiseptique à la dose de 4 milligrammes pour 10 centimètres cubes de bouillon. En effet, à partir de cette dose, tous les tubes sont restés stériles.

La combinaison sels biliaires et argent colloïdal et l'argyrol à la dose de 2 milligrammes $1/2$ pour 10 centimètres cubes de bouillon ont empêché toute prolifération du streptocoque. A partir de cette dose, tous les tubes contenant des quantités croissantes de ces médicaments sont restés stériles.

Par conséquent, la combinaison sels biliaires et argent colloïdal a un équivalent antiseptique vis-à-vis du streptocoque égal à 0 gr. 25 par litre de bouillon. Elle se montre, vis-à-vis du streptocoque, aussi antiseptique que l'argyrol et supérieure au protargol.

Cette recherche de l'équivalent antiseptique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, permet de constater que, vis-à-vis du streptocoque et du staphylocoque, c'est l'argent qui joue le rôle antiseptique. En effet, les recherches de Neufeld, Nicolle et Addel Bey Lohlein ont démontré que les sels biliaires jouissaient d'une action antiseptique très faible vis-à-vis de ces agents. Mais s'ils sont sans action, ils n'empêchent nullement l'argent d'exercer son pouvoir antiseptique qui se montre aussi élevé que celui de l'argyrol et supérieur à celui du protargol. L'association des deux composants, sels biliaires et argent colloïdal, a donc l'avantage d'unir dans un même composé un ensemble de propriétés physiologiques

qui peuvent s'additionner au point de vue thérapeutique sans que les unes nuisent aux autres.

En résumé, l'équivalent antiseptique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal vis-à-vis du streptocoque est égal à celui de l'argyrol : 0 gr. 25 d'un de ces médicaments suffisent pour empêcher la prolifération de ces agents microbiens dans un litre de bouillon. Par contre, 4 milligrammes de protargol par 10 centimètres cubes de bouillon sont nécessaires pour empêcher le streptocoque de pousser. Quant au staphylocoque, il ne pousse pas dans un litre de bouillon contenant 0 gr. 25 de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal.

5° *Action cytolysante de l'association « sels biliaires et argent colloïdal. »*

Nous avons vu précédemment que les sels biliaires possèdent la propriété d'être hémolysants et cytolysants. Il était intéressant de se rendre compte si cette propriété était conservée intacte dans l'association médicamenteuse dont nous nous occupons.

Nous nous sommes demandés si, sous le contrôle microscopique, nous ne pourrions pas constater cette dissolution cellulaire, grâce à un artifice de préparation conservant intacte la vitalité des cellules qu'on devait soumettre à l'action de l'association des sels biliaires et de l'argent colloïdal. Nous avons trouvé dans la thèse « Amœboïsme et phagocytose chez les leucocytes vivants du pus blennorrhagique », de M. le Professeur agrégé Favre, une précieuse documentation et une technique permettant de pratiquer des colorations vitales de pus.

Pour l'expérimentation, c'est au pus blennorrhagique que nous nous sommes adressé. D'abord parce que le médicament étudié a pour but principal le traitement de la blennorrhagie ; ensuite parce que ce pus peut être recueilli au fur et à mesure de sa production.

« C'est à lui, semble-t-il, que l'on doit s'adresser, dit « M. le P^r agrégé Favre, pour étudier la suppuration à « l'état pour ainsi dire naissant. L'inflammation exerce « son action irritative sur la muqueuse uréthrale, elle « provoque l'afflux des leucocytes. Ces leucocytes n'ont à « traverser, pour tomber à l'intérieur du canal, que la « barrière de l'épithélium ; elle ne leur oppose qu'un « fragile obstacle. Souvent d'ailleurs l'inflammation a « pratiqué de larges brèches dans ce rempart.

« Du vaisseau sanguin qui le contenait, le leucocyte « passe en quelque sorte immédiatement dans le canal « uréthral. Il a subi le minimum d'atteintes nocives, il « est saisi pour ainsi dire en pleine diapédèse. »

C'est donc un pus vivant, sur lequel il est possible d'observer les modifications que peuvent lui faire subir certaines substances.

Comment se comporte normalement ce pus vivant ? Pour pouvoir juger comparativement les faits, nous résumerons les observations que M. le P^r agrégé Favre a relatées dans sa thèse. Brièvement, nous rappellerons les résultats de ses observations concernant le pus blennorrhagique, d'abord placé en milieu isotonique, ensuite en milieu isotonique auquel on aura ajouté un colorant vital, le rouge neutre.

Connaissant les résultats de l'expérimentation normale, il sera facile d'envisager les transformations que subissent

les éléments figurés du pus blennorrhagique en présence de l'association sels biliaires et argent colloïdal.

Le pus blennorrhagique délayé dans du sérum physiologique et placé dans la lame chambre humide de Ranvier, montre une série d'éléments qui sont des globules blancs, des globules rouges, des cellules épithéliales, des quantités de petits corpuscules animés de mouvements browniens.

Les globules blancs, surtout des polynucléaires neutrophiles, qui forment la majorité des éléments cellulaires, sont constitués par une portion hyaline périphérique entourant une portion granuleuse. Parmi eux, les uns sont des éléments morts, 10 % ; les autres sont vivants mais immobiles, 70 % ; d'autres sont en mouvement, 20 %. Ces mouvements sont de deux ordres. Les uns sont des mouvements sur place formés aux dépens du manteau protoplasmique hyalin du leucocyte, les autres sont des mouvements auxquels prennent part à la fois la portion hyaline et la portion granuleuse.

Le pus blennorrhagique dilué dans du sérum physiologique additionné d'une faible quantité d'une solution de rouge neutre permet de déceler certaines particularités des leucocytes dont la vitalité est conservée.

Le rouge neutre, en effet, jouit de la propriété de colorer les éléments cellulaires vivants sans porter atteinte à leur vitalité. D'après Galeotti, il se fixe sur les grains de sécrétion et toutes les autres formations qui ne prennent pas une part active aux fonctions de la cellule.

D'après les expériences de Himmel, tout corps englobé par la cellule se colore, si celle-ci se trouve dans des con-

ditions de vitalité normale. Si la vitalité cellulaire est diminuée, la coloration s'effectue moins bien.

Ces propriétés étant connues, voici la technique employée par M. le Pr agrégé Favre, pour l'étude du pus blennorrhagique :

Il utilise du sérum physiologique à 8 % qu'il a trouvé être le taux le plus conservateur de la vitalité du leucocyte, et prépare la solution suivante avec laquelle il a eu les meilleurs résultats :

Solution aqueuse de neutralroth saturé, 1 cent. cube ;
Sérum à 8 %, 150 cent. cubes.

En pratique, on prépare d'une façon extemporanée cette solution en ajoutant au sérum de faibles doses de la solution de neutralroth, jusqu'au moment où le liquide a pris une coloration rouge jaunâtre légère, comparable à la couleur pelure d'oignons.

Une goutte de cette solution est placée sur la lame cellule de Raubier et on mélange intimément une petite quantité de pus blennorrhagique à la solution en évitant que le mélange présente des grumeaux. On recouvre ensuite la préparation d'une lamelle qu'on lute à la paraffine.

A l'examen, avec un objectif sec, on observe les mouvements des leucocytes précédemment signalés. Puis, peu à peu, on voit que certains points des éléments cellulaires se colorent. Des noyaux de leucocytes morts se colorent ; on voit également se colorer des granulations intraprotoplasmiques reconnues comme étant des gonocoques apparaissant teintés en rouge brun.

Ces leucocytes parasités présentent des mouvements amiboïdes, mais, cependant, leur vitalité serait diminuée,

Progressivement, leur activité se ralentit et apparaissent à leur intérieur, des mouvements browniens qui semblent agiter les gonocoques.

Certaines granulations incluses dans le protoplasma des leucocytes fixent aussi le colorant. Elles se teignent moins intensivement que les gonocoques et prennent une coloration variant du jaune au brun clair. Ces granulations paraissent être le produit des échanges nutritifs de la cellule et de son action phagocytaire.

Les préparations ainsi colorées au bout de 24 heures ont perdu leur coloration, les leucocytes sont devenus granuleux et leur noyau se distingue par une réfringence spéciale.

Sachant comment se comporte le pus blennorrhagique soumis à la coloration vitale, il nous a été facile d'observer quelles modifications il subissait si l'on fait agir sur lui une solution de l'association des sels biliaires et de l'argent colloïdal. Voici la technique que nous avons employée :

Nous avons constamment opéré avec deux lamès cellulaires de Ranvier.

Sur l'une, la préparation est montée suivant la technique précédemment décrite, en diluant dans deux gouttes de solution de rouge neutre du pus blennorrhagique. Sur l'autre, nous avons placé deux gouttes de la solution de rouge neutre dans laquelle nous avons dilué une parcelle de pus blennorrhagique, puis nous avons ajouté une goutte de la solution à 4 ‰ de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal.

L'examen avec l'objectif 7 a permis de constater sur la préparation témoin l'ensemble des phénomènes signalés

plus haut. Sur la 2^{me} préparation, nous avons vu, à l'examen immédiat, que les éléments cellulaires étaient tout d'abord intacts et présentaient une structure analogue à celle observée sur la préparation témoin. Puis, au bout de 10 à 15 minutes, les éléments figurés du pus ont commencé à se modifier. Les leucocytes paraissent davantage en relief sur la préparation. On dirait qu'ils sont gonflés et cet aspect s'accompagne d'une augmentation de leurs dimensions. Cette différence se constate aisément par un examen comparatif rapide de la préparation témoin et de la préparation à l'étude et dont on se rendra compte sur les photographies.

Ces leucocytes prennent progressivement une forme irrégulière, ils deviennent crênelés, certains présentent des prolongements dans lesquels on observe à la fois les granulations protoplasmiques, teintées en jaune et des granulations plus foncées que nous avons reconnues comme étant des granulations de la combinaison argent colloïdal et sels biliaires. Ces granulations ont une coloration brun foncé, on ne les retrouve pas sur les préparations témoin. En outre, nous les avons identifiées ainsi :

Dans le pus prélevé sur un malade qui avait reçu au préalable une injection du médicament, les leucocytes et les cellules épithéliales présentent, après étalement et coloration au bleu de méthylène un aspect granuleux spécial qu'on ne rencontre pas dans une préparation de pus blennorrhagique ordinaire. Si l'on examine entre lame et lamelle, sans coloration, ce pus dilué dans du sérum physiologique on retrouve ces granulations brunes. En troisième lieu, si l'on examine avec l'objectif à immersion un étalement de pus blennorrhagique prélevé dans les con-

ditions ci-dessus, on constate la présence de granulations réunies en petits amas de dimensions et de forme correspondant exactement à celles des leucocytes.

Ces granulations sont-elles intraleucocytaires ou « collées » à la surface des leucocytes, nous ne saurions le dire, pas plus qu'on ne peut affirmer que les microbes sont inclus dans le leucocyte ou seulement collés à sa surface ?.

Ceci étant dit, si nous revenons aux modifications de forme que subissent les éléments du pus sous l'influence de la combinaison de l'argent colloïdal et des sels biliaires, nous constatons que les leucocytes perdent de la netteté dans leurs contours, ils sont rompus en un point comme pour libérer leur contenu. Au point de rupture, plus de trace de la portion hyaline périphérique, la portion granuleuse communique librement en ce point avec le liquide de dissolution.

On observe ainsi des formes extrêmement variées de leucocytes qui semblent, à la faveur de leur solution de continuité, avoir libéré leur contenu, dont on retrouve des particules dans le solvant.

Cette action dissolvante s'exerce également sur les cellules épithéliales qui perdent leur aspect polygonal et dont le noyau devient beaucoup moins apparent.

Cette désintégration cellulaire observée déjà au bout de 15 minutes, peut être suivie dans toute son évolution. Demi heure après le début de l'action des sels biliaires, on constate que les globules de pus sont à peu près tous désagrégés. Il n'en reste qu'un petit nombre dont le contour soit encore intact. Pour se rendre compte de cette dissolution commençante, il suffit de comparer les photographies I et II (*planche I*) faites au bout d'une demi-heure.

Dans la première, qui est la préparation témoin, les leucocytes ont conservé leurs contours exacts. Il n'en n'est plus de même dans la seconde dans laquelle les sels biliaires ont exercé leur action.

Au bout d'une heure, la préparation soumise à l'influence des sels biliaires (*fig. II, planche 2*) ne présente plus que des éléments cellulaires complètement désintégrés. Ils forment, en effet, une infinité de petits fragments de dimensions inégales, de forme irrégulière, plus ou moins chargés de granulations protoplasmiques et de particules d'argent disséminées irrégulièrement dans la préparation.

En comparant avec la préparation témoin (*figure I, planche 2*), dont les éléments n'ont subi absolument aucune modification au bout d'une heure, on se rend très bien compte de l'effet destructeur opéré sur les éléments du pus par la combinaison sels biliaires et argent colloïdal. La figure II, planche 2, nous montre en effet qu'il serait à peu près impossible de reconnaître que l'on a affaire à des éléments cellulaires si quelques-unes d'entre elles n'avaient résisté à la cytolyse. Et cette action dissolvante est d'autant plus remarquable que même au bout de 24 heures les leucocytes de la préparation témoin avaient conservé leur forme.

Quel est le mécanisme de cette action cytolytique ? Nous savons que le protoplasma des cellules est protégé par une mince enveloppe formée de lipoides. Ces lipoides, qui appartiennent au groupe des substances, à apparence grasse que Iscovesco a appelé *adipoïdes* et qui, peut-être, prendront un jour une grande place en biologie, défendent les cellules contre les atteintes des agents chimiques

venus de l'extérieur. Il est aisé de comprendre dès lors comment les substances capables de se dissoudre dans les lipoides et par conséquent de pénétrer dans les cellules, exercent des actions physiologiques si marquées.

Ainsi le sublimé est soluble dans les lipoides, le phénol également se mélange aux lipoides, d'où leur action toxique. On connaît également le rôle des lipoides dans le mécanisme de l'anesthésie. L'on sait que l'éther et le chloroforme s'accumulent dans le tissu nerveux très riche en lipoides ; ils dissolvent ceux-ci et, à la faveur de cette dissolution, agissent sur la cellule nerveuse.

Enfin, nombre de substances qui dissolvent le globule rouge sont des dissolvants des lipoides. Parmi elles, se trouvent précisément les sels biliaires.

Il n'est pas douteux, en outre, que ceux-ci, en abaissant la tension superficielle du milieu, contribuent également par ce mécanisme à la cytolyse.

Ce fait nous permet d'admettre que, sous l'influence des sels biliaires, il se produit une dissolution des lipoides protecteurs des cellules du pus d'où résulte la cytolyse.

Et les gonocoques, qu'ils soient inclus dans les leucocytes ou « collés » à leur surface, se trouvent libérés, grâce à cette action chimique. L'argent, qui existe dans la combinaison, peut ainsi exercer sur eux, d'une façon extrêmement efficace, son action antiseptique. La synergie médicamenteuse se trouve ainsi expliquée : en premier lieu, action cytolytique des sels biliaires doués aussi d'un pouvoir antiseptique ; en second lieu, action antiseptique de l'argent s'exerçant dans les conditions les plus favorables.

PLANCHE I

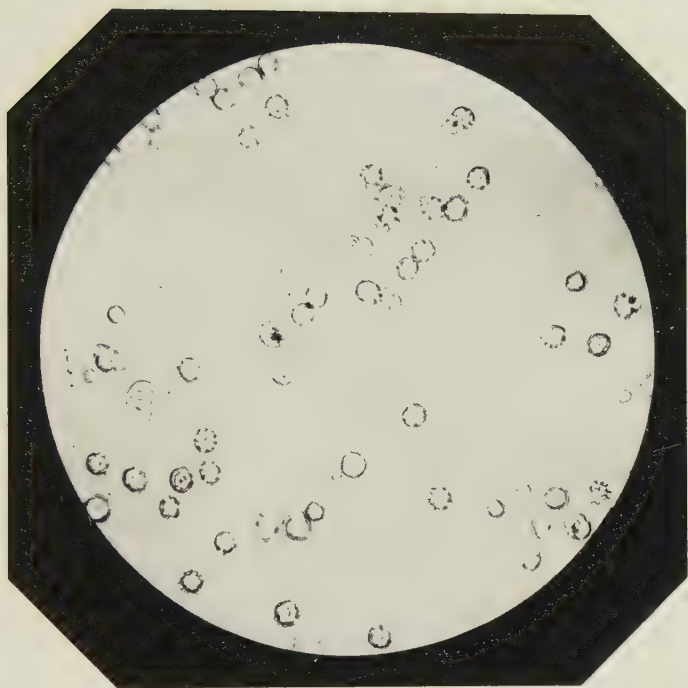


FIG. I



FIG. II

PLANCHE II

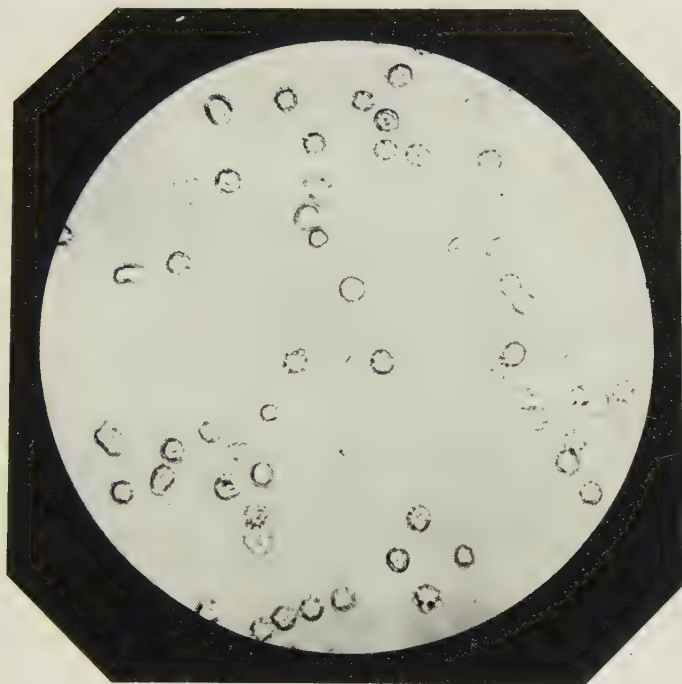


FIG. I

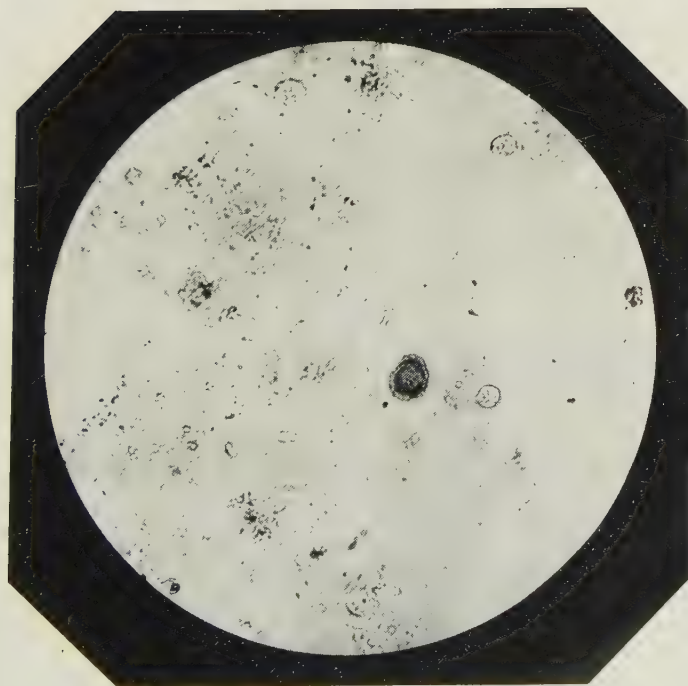


FIG. II

CHAPITRE III

Etude clinique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal

A. Traitement des affections des voies génito-urinaires

— La combinaison sels-biliaires et argent colloïdal est un médicament dont la causticité est nulle, respectant les tissus sains et leur conservant par conséquent leur entière activité défensive ; c'est un antiseptique puissant, indolore dans ses applications et possédant une action cytolytique qui permet la dissolution des sécrétions purulentes, assurant un nettoyage complet, un véritable « décapage » des muqueuses infectées qui se trouvent sans irritation débarrassées de leurs mucoosités septiques. Cette propriété permet au médicament d'exercer son action bactéricide dans la profondeur des tissus et de détruire ainsi les foyers infectieux.

Pour ces diverses raisons, la combinaison sels biliaires et argent colloïdal a été utilisée dans le traitement de la blennorrhagie. Il est utile également de tenir compte dans cette thérapeutique de l'action anti-

gonococcique que possèdent à la fois les sels biliaires et l'argent.

Nous devons considérer séparément les résultats obtenus :

- 1° Dans le traitement abortif de la blennorrhagie ;
- 2° Dans le traitement curatif de la blennorrhagie aiguë.

*1° Du traitement abortif de la blennorrhagie par la
combinaison sels biliaires et argent colloïdal.*

La méthode abortive est évidemment l'idéal dans le traitement de la blennorrhagie. La durée de l'infection est singulièrement diminuée avec le traitement abortif, en outre, les douleurs sont réduites au minimum et les chances de complications écartées.

Il faut prendre la maladie tout au début, « dans l'œuf », ainsi que le dit Lebreton. Mais la difficulté émane du malade, qui demande trop tard le secours du médecin. Il a consulté ses camarades auparavant; ou il a tenté lui-même un traitement aveugle. Et pendant ce temps d'attermoïement, le gonocoque a gagné les couches profondes de la muqueuse et l'abortion est devenue impossible.

Il faudrait apprendre aux malades le danger de l'attente, mais la notion prophylaxie en matière maladies vénériennes est à diffusion extrêmement lente. Dans notre travail nous avons été aux prises avec cette difficulté de rencontrer le malade qui arrive à la consultation dès les premiers picotements, et par suite nos observations de traitement abortif réalisé dans les conditions optimum sont peu nombreuses.

Rappelons les indications de ce traitement. Elles sont impérieuses, sans quoi l'avortion est vouée à l'échec.

Le traitement sera tenté alors que l'infection gonococcique ne s'est pas répandue dans tout l'urèthre antérieur et surtout n'a pas franchi le sphincter membraneux.

L'infection doit être encore superficielle et l'écoulement constitué par des cellules épithéliales et les leucocytes.

Les gonocoques doivent être extra-cellulaires ; il peut y en avoir dans les cellules épithéliales, mais dans les leucocytes on ne doit en trouver qu'un nombre très minime. Des globules de pus bourrés de gonocoques vouent la tentative d'avortion à l'échec. Ceci constitue un critérium d'après M. le Docteur Massia, pour lequel le nombre des gonocoques inclus dans les éléments figurés du pus constitue un point important dans l'indication du traitement abortif.

A ce stade, la sécrétion devra être muqueuse, mucopurulente, blanchâtre ou blanc jaunâtre, peu abondante. Il faut que l'inflammation de l'urèthre soit minime, que les urines du premier verre soient peu troubles et celles du deuxième verre toujours claires.

Dans quelques cas rares, où l'incubation a été longue, la virulence du gonocoque très atténuée ne donne lieu qu'à des phénomènes inflammatoires discrets, et le délai fixé pour le traitement abortif peut être parfois reculé. Ceci, par exemple, se rencontre chez des individus ayant une deuxième ou troisième blennorrhagie, sans toutefois qu'on en puisse connaître la raison exacte. Mais si la sécrétion est abondante et accompagnée d'un état inflammatoire notable, il faut se garder de jeter de l'huile sur le feu en entreprenant le traitement abortif.

Dans le traitement abortif, par la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, c'est la technique de Janet qui a été utilisée. Nous la décrirons une fois pour toutes pour éviter des redites dans la rédaction des observations.

Le malade ayant uriné, on pratique un lavage de l'urèthre antérieur avec un demi-litre de la solution à 2 % de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, en ayant bien soin de laver soigneusement le méat d'abord, puis les premiers centimètres de l'urèthre.

On évitera soigneusement, ainsi que le recommande Janet, de repousser les colonies microbiennes sur un territoire qu'elles n'ont pas envahi encore.

Après avoir expulsé soigneusement le liquide qui pourrait séjourner dans l'urèthre, on injecte lentement dans l'urèthre antérieur, avec la seringue de Janet, 6 à 7 centimètres cubes d'une solution à 1/10 ou 1/20.

On ferme le méat entre le pouce et l'index, et l'on fait séjourner la solution pendant cinq minutes.

Pour désinfecter les replis de la fosse naviculaire, on a soin pendant ce temps de laisser échapper 2 ou 3 gouttes de la solution. Le malade restera ensuite le plus longtemps possible sans uriner.

M. le Docteur Massia, qui possède une expérience toute particulière du traitement abortif, conseille de renouveler le premier jour les injections au taux de 5 % à midi et le soir. Le deuxième jour, il pratique trois injections, et le troisième jour deux injections, à des taux inférieurs de 3 à 1 %. Ainsi le traitement est continué trois jours avec des solutions de plus en plus faibles.

Voici quels en seront les résultats en cas de succès. Au premier examen pratiqué après la première injection, on

né constate que des cellules épithéliales en petit nombre et de nombreux leucocytes. On ne trouve plus de gonocoques dans la sécrétion qui se tarit dans les jours suivants, tandis que les filaments disparaissent dans le premier verre d'urine.

Si au contraire les gonocoqués persistent dans l'écoulement, l'abortion a échoué, il faudra recourir au traitement de la blennorrhagie aiguë.

D'après ce qui précède, les indications du traitement abortif semblent très nettement délimitées. Il est, en effet, possible en général de prévoir, d'après les premiers signes, quel sera le résultat de l'abortion.

Toutefois, ceci n'a rien d'absolu, et si l'on emploie un traitement qui n'empêche pas de traiter ensuite l'affection à l'état aigu, il est permis d'étendre les indications du traitement abortif et de le tenter dans des cas où l'affection a commencé d'évoluer, réserve faite bien entendu qu'il ne s'agisse pas d'un cas présentant une allure inflammatoire notable.

Partant de cette idée, nous avons entrepris le traitement abortif chez les malades faisant l'objet des observations XIII, XIV, XV, XVI, chez les lesquels l'écoulement était apparu depuis quarante-huit heures au moins. L'abortion a échoué, mais n'a nullement empêché d'entreprendre le traitement de l'affection à sa période aiguë avec des injections de la solution à 1/200. La guérison de ces cinq malades est survenue en 17, 22, 18, 20 jours.

Il en résulte qu'avec la combinaison argent colloïdal et sels biliaires, le traitement abortif peut être essayé dans des limites plus larges que celles généralement indiquées. Même s'il échoue, il influence favorablement l'évolution

de la blennorrhagie, dont il diminue la durée, et il n'oblige pas à interrompre tout traitement.

C'est parce que la combinaison sels biliaires et argent colloïdal n'est douée d'aucune action irritante qu'il est possible de l'utiliser pour tenter le traitement abortif tardif.

En effet, dans les cas que MM. les Docteurs Massia et Pillon ont eu l'occasion de traiter, dans les cas que nous avons observés nous-mêmes, en collaboration avec MM. les Médecins majors Bovier-Lapierre, Siraudin et Bonnet, les injections se sont montrées très peu douloureuses. C'est là un des grands avantages de la préparation. Il n'est pas utile, comme pour le traitement au nitrate d'argent et même au protargol de recourir à l'injection préalable d'une solution anesthésiante.

Le malade ressent une simple sensation de cuisson très supportable du reste, preuve que le médicament est peu nocif pour la muqueuse uréthrale. Du reste, l'examen cytologique du pus prélevé quelques heures après l'injection le démontre également. Ainsi les injections étant peu douloureuses, le traitement est aisément supporté par le malade et accepté sans hésitation par lui.

A la suite des premières injections, l'écoulement semble augmenter d'intensité. Le pus paraît plus riche en sérum, dans lequel sont en suspension les éléments figurés. Puis l'écoulement diminue, devient plus clair, et on constate que les gonocoques disparaissent rapidement.

A la réaction du début succède une période d'amélioration qui s'achemine rapidement vers la guérison.

En effet, après le deuxième ou troisième jour, la sécré-

tion qui existe encore est assez claire, avec quelques globules de pus à l'examen microscopique.

Pendant six à dix jours environ, on constate cette sécrétion, consistant en un suintement peu abondant sans douleurs notables. Puis peu à peu tout rentre dans l'ordre, et au bout de ce temps l'urèthre est sec.

En somme, à la suite de la première injection survient une urétrite chimique de courte durée. Il est bon dans ce cas de faire faire des injections d'eau bouillie, mais ceci n'est pas indispensable. Les résultats obtenus sont remarquables dans les cas où les indications sont remplies. En effet, si nous envisageons ceux obtenus par MM. les Docteurs Massia et Pillon et par nous-mêmes, en collaboration avec M. le Docteur Bovier-Lapierre, nous constatons que l'abortion a donné des succès constants dans les cas précocement traités. Il suffit pour s'en convaincre de se reporter aux observations.

Au contraire, le traitement abortif a échoué dans les cas trop tardivement traités, et malgré cela le traitement de la blennorrhagie aiguë a pu être continué.

En résumé, nous pouvons dire que la combinaison sels biliaire et argent colloïdal constitue le médicament de choix dans le traitement abortif de la blennorrhagie. M. Massia nous a lui-même confié qu'il le considérait comme très supérieur aux autres médicaments. Nous retiendrons que la combinaison sels biliaires et argent colloïdal trouve une de ses indications principales dans le traitement abortif de la blennorrhagie.

2° Du traitement curatif de la blennorrhagie aiguë par la combinaison sels biliaires et argent colloïdal.

Nous sommes ici en présence du malade chez lequel le traitement abortif a échoué, ou du malade qui vient consulter pour une blennorrhagie en évolution.

Le problème du traitement se montre plus complexe que dans le cas précédent. Il faut, en effet, tenir compte de l'intensité des phénomènes inflammatoires et de l'étendue en surface et en profondeur de l'infection.

Ces données ont tracé notre ligne de conduite dans le traitement, c'est pourquoi nous aurons à envisager plusieurs cas.

a). *Urétrite antérieure subaiguë.* — Ce sont ces cas que l'on a à traiter le plus fréquemment. Il s'agit de malades venant consulter pour un écoulement abondant jaunâtre, contenant à l'examen microscopique des gonocoques extra et intra-cellulaires, de nombreux leucocytes, quelques cellules épithéliales. Le méat est rouge, la miction est assez douloureuse. Le premier verre d'urine est trouble, le deuxième verre est clair. Il s'agit d'une uréthrite antérieure.

Dans ces cas, nous avons eu recours aux injections pratiquées avec des solutions de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal au titre de 1/200.

Après avoir désinfecté soigneusement le gland et le méat, on fait au malade un lavage de l'urèthre antérieur avec un solution à 2 ‰.

Après ce lavage, on pratique une injection dans l'u-

rèthre antérieur avec 6 à 7 centimètres cubes de la solution à 1/100 ou 1/200 qui sera gardée 5 minutes.

Comme dans le traitement abortif, pour désinfecter les replis de la fosse naviculaire, il faut avoir soin, pendant le temps que le malade conserve la solution dans l'urèthre, de laisser échapper 2 ou 3 gouttes de la solution. Le malade reste ensuite le plus longtemps possible sans uriner. Les injections sont renouvelées deux fois par jour et plus souvent même si les phénomènes inflammatoires le permettent.

Sous l'influence de ces injections les résultats obtenus ont été satisfaisants. La douleur est insignifiante au moment de l'injection. Cela va de soi, puisque dans le traitement abortif une solution à 1/10 ne détermine qu'une douleur très supportable.

Peu de jours après le début du traitement, il est remarquable de constater que les gonocoques ont diminué de nombre. Ils sont extra-leucocytaires. Il faut parfois parcourir attentivement plusieurs champs de la préparation pour trouver des gonocoques extra-cellulaires.

La nature de l'écoulement se modifie également. Il perd son caractère purulent pour devenir plus séreux.

Si nous envisageons les résultats obtenus, nous constatons ce fait que la durée de l'affection, sous l'influence du traitement est en général écourtée.

Il est classique d'admettre que la durée d'une blennorrhagie aiguë est de six semaines à deux mois. Nos observations permettent de constater que cette échéance de guérison a été raccourcie en général par le traitement. En effet, sans parler des cas d'avortion, nous constatons sur 14 cas de blennorrhagie aiguë :

10 guérisons de 5 à 23 jours.

4 guérisons en un mois 1/2.

Nous noterons en outre que l'action stérilisante a eu une influence sur le mode d'évolution de l'affection. Jeanbrau prétend que 95 blennorrhagies sur 100 se compliquent d'urétrite postérieure. A la suite du traitement par la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, cette proportion a été plus faible. Il semble qu'on doive attribuer ce résultat à l'action antigonococcique de la préparation qui diminue la virulence de l'agent pathogène et empêche son active prolifération. En effet, sur 23 cas traités au total, nous avons observé trois complications d'urétrite postérieure secondaire à une blennorrhagie aiguë, dont un cas avec cystite et un autre avec orchite. L'urétrite postérieure est survenue au bout d'un mois et demi de traitement chez un malade qui avait présenté un écoulement purulent extrêmement abondant à peu près tari du reste lorsque la complication est apparue. La complication d'orchite est survenue au bout de trente jours sans cause connue. Le troisième malade, atteint d'urétrite aiguë secondairement totale, est encore en traitement. L'affection, dont le début remonte au 10 janvier, est actuellement en bonne voie, mais il persiste une goutte matinale.

De ces faits il résulte que la combinaison sels biliaires et argent colloïdal est indiquée dans le traitement de la blennorrhagie aiguë, dont elle raccourcit la durée et évite la complication fréquente d'urétrite postérieure.

3° Du traitement de l'urétrite secondairement totale

Nous l'avons déjà dit, en règle générale dans 95 % des

cas, une blennorrhagie abandonnée à elle-même se complique d'urétrite postérieure.

La sécrétion qui avait presque disparu redevient plus abondante. Le deuxième verre d'urine se trouble. L'urètre postérieur est infecté.

La richesse glandulaire de l'urètre postérieur rend alors le traitement long, difficile et incertain, quel que soit l'agent thérapeutique employé.

L'urètre prostatique, avec le veru-montanum, les sinus prostatiques, est difficile à atteindre par le médicament et le gonocoque dans ces repaires est très à l'aise pour proliférer, beaucoup mieux protégé qu'il ne l'est dans les follicules de l'urètre antérieur.

Notre expérience au sujet des résultats du traitement de ces urétrites par la combinaison sels biliaires et argent colloïdal est limitée. Le temps nous a manqué pour nous faire une opinion.

Cependant chez 4 sujets traités par les grands lavages avec des solution à 1/1.000 du médicament, aucune réaction inflammatoire n'a été constatée, les lourdeurs avec sensation de picotements que les sujets ressentent au niveau de l'urètre postérieur ont disparu assez vite et l'écoulement a diminué, sans toutefois disparaître complètement. Cette amélioration a été particulièrement nette chez l'un d'eux.

En somme, amélioration sensible de l'affection. Mais il s'agit là d'un traitement de longue haleine dans lequel intervient la loi d'accoutumance médicamenteuse et par conséquent il faut changer d'agent antigonococcique.

Parmi les médicaments à employer, la combinaison sels biliaires et argent colloïdal mérite une place impor-

tante, à cause des propriétés que nous avons étudiées dans la partie expérimentale de notre travail et dont nous avons vu les résultats dans le traitement de la blennorrhagie aiguë. Notons en dernier lieu que le médicament n'étant pas irritant, peut être utilisé à la place du nitrate d'argent en instillations uréthrales à des taux de concentration élevée (1/10 par exemple).

POSOLOGIE. — MODES D'ADMINISTRATION

1° INJECTIONS URETHRALES (Méthode de JANET)

a) *Traitement abortif de la blennorrhagie*

Solutions d'un titre variant de 5 à 10 %

Combinaison sels biliaires et ar-

gent colloïdal..... 0,50 à 1 gr.

Eau bouillie..... 10 centimètres cubes.

b) *Traitement curatif de la blennorrhagie aiguë*

Solutions d'un titre variant de 0,25 à 1 %

Combinaison sels biliaires et ar-

gent colloïdal..... 0,50 à 2 gr.

Eau bouillie..... 200 centimètres cubes.

2° GRANDS LAVAGES URETHRO-VESICAUX ET INJECTIONS VAGINALES

Solutions d'un titre variant de 1 à 2 %

Combinaison sels biliaires et argent

colloïdal 1 à 2 grammes.

Eau bouillie..... 1 litre.

3° INSTILLATIONS URETHRALES ET VESICALES

(Méthode de GUYON)

Solutions d'un titre variant de 2 à 5 %

Combinaison sels biliaires et argent colloïdal... 2 à 5 gr.

Eau bouillie 100 c

GYNECOLOGIE

Combinaison sels biliaires et argent colloïdal 2 à 4 %	} aa
Glycérine neutre—.....	

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Observation recueillie par M. le Docteur Juvin

Service de M. le Dr Bonnet

N° 25386. --- Cultivateur, 32 ans : *Blennorrhagie aiguë* (première atteinte), datant de 8 jours et n'ayant pas encore été traitée.

Goutte épaisse, riche en gonocoques.

Début de traitement le 28 août. Injections quotidiennes de la solution à 0,25 %. Le 1^{er} septembre, écoulement peu abondant, rares gonocoques. Le 5 septembre, l'écoulement a cessé il n'y a plus de gonocoques.

Guérison en 8 jours.

OBSERVATION II

Due à M. le Docteur Juvin

D. R., âgé de 2 ans. *Blennorrhagie aiguë* chez un enfant de deux ans.

Un traitement antérieur par des injections de permanganate de potasse à 1/2.000 avait amené une lente amélioration suivie, au bout de peu de jours, d'une récurrence. On note alors une goutte épaisse très riche en gonocoques avec douleurs très vives à la miction.

Début du traitement par des injections quotidiennes à 0,15 %, le 31 avril.

Guérison le 5^e jour avec une injection par jour, disparition complète des gonocoques ; pas de rechute.

OBSERVATIONS III et IV

Dues à l'obligeance de M. le Docteur Pillon
Chef de Clinique à l'Antiquaille

Traitement abortif

Deux cas de blennorrhagie aiguë, datant de 24 à 48 heures, avec écoulement déjà purulent (et dans un cas même assez abondant) avec nombreux gonocoques extracellulaires.

Le traitement fut le suivant ; séances répétées toutes les 12 heures de lavages de l'urèthre antérieur, avec une solution à 2 ‰, suivis d'une injection dans l'urèthre antérieur avec une solution à 1/20 gardée 5 minutes.

Dès le lendemain de la première séance, l'écoulement était séreux et ne renfermait plus de gonocoques.

Il ne se produisit de phénomènes d'irritation uréthrale qu'après la 4^e ou 5^e séance. Dans un cas seulement, il y eut un peu de suintement rosé.

Tout traitement fut suspendu après la 5^e séance et les malades revus par la suite se sont montrés parfaitement guéris.

OBSERVATION V

Due à l'obligeance de M. le Docteur Massia

Traitement abortif

M. X..., 30 ans, industriel. — Se présente au mois de juin 1922, un matin, demandant un examen et un traitement, pour une goutte dont il s'est aperçu la veille au soir. Rapports 4 jours avant. Malade traité un an auparavant d'une blennorrhagie, complètement guéri depuis, mais très averti. A l'examen, goutte légère, purulente avec cellules épithéliales, globules de pus. Gonocoques assez nombreux dans les cellules épithéliales. Quelques groupes peu nombreux, 6 ou 8, dans quelques cellules de pus. Traitement abortif immédiat avec la combinaison sels biliaires et argent colloïdal. Injection à 10 ‰, puis à 50 ‰, 3 fois par jour, pendant 3 jours. Puis traite-

ment, calmant. Douleurs très supportables. Le malade, revu à diverses reprises, et examiné soigneusement, présente, pendant quelques jours, un suintement léger bientôt disparu, et peut se marier un mois après.

OBSERVATION VI

Du même auteur

Traitement abortif

M. X..., étudiant. Guéri complètement depuis 6 mois d'une blennorrhagie et, très averti, vient, en novembre 1922, un après-midi, porteur d'une goutte minime ; rapport suspect il y a trois jours. Présence de cellules épithéliales avec gonocoques, et de globules de pus avec des gonocoques intracellulaires en nombre notable. Le traitement abortif est fait de suite : Solution à 5 %, pour la première injection (malade pusillanime), les suivantes à 5 %, puis à 2 %, pendant 3 jours. Puis, quelques lavages à l'eau bouillie, après un suintement de quelques jours, tout est rentré dans l'ordre. Les gonocoques ont disparu après la première injection. Douleurs minimales.

OBSERVATION VII

Du même auteur

Traitement abortif

M. X..., 28 ans, comptable. Février 1923, Blennorrhagie il y a deux ans. Bien guérie. A la suite de rapports remontant à 4 jours, constatation d'un léger écoulement avec picotements. Le malade m'est alors adressé le soir par un collègue. On constate un écoulement léger, un peu purulent. A l'examen microscopique, gonocoques extra-cellulaires très nombreux, quelques cellules épithéliales ; peu de gonocoques intracellulaires, en groupes de 4 à 6. Le traitement abortif est commencé de suite avec la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, en solution à 5 %. Le lendemain, 3 injections ; le sur-

lendemain, 2 injections à doses décroissantes (jusqu'à 1 %). Après la première injection, suppression complète des gonocoques, non reparus depuis.

Le malade, suivi, a présenté un suintement clair pendant quelques jours, sans gonocoques, avec quelques cellules de pus, traité par quelques injections d'eau bouillie.

OBSERVATIONS VIII et IX

Dues à M. le Docteur Pillon

Deux essais de *traitement abortif* avec insuccès chez des malades au 3^e jour de leur blennorrhagie, par conséquent manifestation trop tard. A la 4^e séance, l'écoulement était devenu très minime, mais contenait encore des gonocoques en très petit nombre. Le traitement fut suspendu pour éviter l'irritation de l'urèthre. Pendant les quelques jours qui suivirent, l'écoulement reparut. Aussitôt l'inflammation calmée, les deux malades furent traités par des injections quotidiennes dans l'urèthre antérieur avec la solution à 0,50 %.

Guérison en un mois et demi.

OBSERVATIONS X et XI

Du même auteur

Deux cas de *blennorrhagie à la période d'état*. Traités par des injections dans l'urèthre antérieur avec la solution à 0,50 %, faites par les malades eux-mêmes à raison de deux par jour.

Dans ces cas, l'écoulement se tarit très vite et, au bout de 15 jours, le canal était absolument sec. Mais il persistait de l'infection postérieure et dans ces deux cas des signes d'urétrite postérieure apparurent. Il semble que toutes les parties de la muqueuse touchées par le médicament aient guéri très vite, les autres continuant à évoluer.

Ces deux cas guérirent en un mois et demi.

OBSERVATION XII

Recueillie en collaboration avec M. le Médecin-Major
Bovier Lapierre

Soldat B... *Blennorrhagie aiguë*, apparue le 20 décembre.

Traitement abortif commencé le 22. Injections quotidiennes avec une solution à 1/20 pratiquées suivant la méthode de Janet.

Le premier examen montre un écoulement muco-purulent contenant des gonocoques abondants extra-cellulaires, quelques gonocoques intra-cellulaires.

Douleur à la miction. Pas de signes inflammatoires très marqués au niveau du méat.

1^{er} verre d'urine, trouble ; 2^e verre, clair.

Le 29 décembre, disparition complète des gonocoques avec un suintement minime : 1^{er} verre d'urine du matin, légèrement trouble, 2^e verre clair. Le traitement est continué.

Le 3 janvier, le malade examiné à nouveau ne présentait qu'un suintement insignifiant ne contenant que des cellules épithéliales. Pas de gonocoques : 1^{er} verre d'urine du matin, clair. Pas d'écoulement après l'épreuve de la bière.

Guérison en 7 jours.

OBSERVATION XIII

Recueillie en collaboration avec M. le Médecin Major
Bovier Lapierre

Soldat D... *Blennorrhagie aiguë* dont la date d'apparition récente ne peut être précisée par le malade.

Le premier examen, pratiqué le 16 décembre, montre un écoulement contenant quelques cellules épithéliales et des leucocytes avec des gonocoques intra et extra-cellulaires. L'écoulement est minime.

Traitement abortif commencé le 16 décembre.

Injections biquotidiennes avec une solution au 1/20, suivant la méthode de Janet.

Le 19 décembre, diminution de l'écoulement ; les gonocoques sont moins nombreux.

A partir de cette date, on pratique des injections quotidiennes avec une solution à 1/200.

Le 26 décembre, quelques rares gonocoques et des éléments cellulaires en voie de désintégration dans l'écoulement qui est très peu abondant. 1^{er} verre d'urine du matin légèrement trouble, 2^e verre clair. Le 3 janvier, l'écoulement a cessé.

Après l'épreuve de la bière un léger suintement sans gonocoques.

Le 6 janvier, le malade est revu. L'urine du matin est absolument limpide. Il n'y a pas de suintement.

Guérison en 17 jours.

OBSERVATION XIV

Recueillie en collaboration avec M. le Médecin Major
Bovier-Lapierre

Soldat M... *Blennorrhagie aiguë* apparue le 19 décembre.

Écoulement peu abondant. Pas de douleurs à la miction. Dans le pus, des leucocytes avec des gonocoques intra et extra-cellulaires et des cellules épithéliales. Tentative de traitement abortif le 21 par des injections avec la solution au 1/20, suivie d'insuccès, ce qui était à prévoir en présence de la formule leucocytaire précédente.

Le 21 décembre, pas de modification dans l'écoulement au point de vue de son abondance et de son aspect, mais diminution notable du nombre des gonocoques.

Le traitement par des injections quotidiennes avec la solution à 1/200 est institué. Il est bien toléré.

Le 29 décembre, l'écoulement a diminué, il contient encore des gonocoques extra-cellulaires. Le 1^{er} verre d'urine du matin est trouble, le 2^e verre est limpide.

Le 6 janvier. Mêmes constatations.

Le 20 janvier. Il ne reste qu'un suintement matinal sans gonocoques, contenant des cellules épithéliales avec quelques très rares leucocytes. Le 1^{er} verre d'urine du matin est à peu près limpide.

Le malade, revu quelques jours après, ne présentait plus aucun écoulement et avait repris son service.

Guérison en 22 jours, après échec du traitement abortif.

OBSERVATION XV

Recueillie en collaboration avec M. le Médecin-Major Siraudin

Cavalier B... *Blennorrhagie aiguë*, apparue le 9 décembre (2^e atteinte). Ecoulement purulent avec légère douleur à la iniction. L'examen bactériologique décèle la présence de gonocoques intra et extra-cellulaires.

Traitement abortif tenté le 11 décembre avec des injections de la solution à 1/20, suivant la méthode de Janet.

Le 19, l'écoulement est insignifiant et ne contient que quelques gonocoques extracellulaires. On pratique des injections à 1/200.

Le 27 décembre, il ne reste qu'un léger suintement matinal qui ne contient pas de gonocoques. Les injections avec une solution à 1/200 sont continuées. Un nouvel examen pratiqué le 29 décembre ne décèle pas de gonocoques dans le suintement matinal.

Le malade a été revu plusieurs fois dans l'intervalle entre le 29 décembre et 11 janvier ; ses urines du matin étaient claires, il avait bu de la bière sans réapparition de l'écoulement.

Guérison en 18 jours.

OBSERVATION XVI

Recueillie en collaboration avec M. le Médecin-Major Siraudin

Cavalier R... *Blennorrhagie aiguë*, apparue le 3 janvier (3^e atteinte).

Début du traitement le 6 janvier par des injections avec la solution au 1/20. L'écoulement est très abondant et contient un grand nombre de leucocytes avec des gonocoques intra et extra-cellulaires.

Le 10 janvier, pas d'amélioration. On pratique des injections quotidiennes avec une solution à 1/200.

Le 15 janvier, l'écoulement a diminué notablement, il est beaucoup plus clair. Le 1^{er} verre d'urine du matin est à peine

trouble et contient quelques filaments qui restent en suspension dans le liquide. Au microscope, on ne trouve que quelques gonocoques extra-cellulaires.

Le 19 janvier, l'écoulement est insignifiant ; il ne contient plus de gonocoques mais quelques cocci prenant le Gram. On fait des injections à 1 ‰.

Le 25 janvier, l'écoulement est nul.

Le 30 janvier, le malade sort de l'infirmerie guéri, il ne présente plus d'écoulement, son urine du matin est tout à fait limpide.

Guérison en 20 jours.

OBSERVATION XVII

Recueillie en collaboration avec M. le Médecin-Major Bonnet

Cavalier D... *Blennorrhagie aiguë*, apparue le 17 janvier. (1^{re} atteinte). Ecoulement purulent sans phénomènes douloureux marqués. 1^{er} verre d'urine trouble, 2^e verre clair. Début du traitement le 20 janvier par des injections de solutions au 1/200.

Le 27 janvier, l'écoulement est très minime, il contient des leucocytes, un assez grand nombre de cellules épithéliales et seulement quelques gonocoques extra-cellulaires. Le 1^{er} verre d'urine seul est trouble. Le 3 février, l'écoulement a cessé. Le 1^{er} verre d'urine est limpide. L'épreuve de la bière a été négative. Guérison en 14 jours.

OBSERVATION XVIII

Due à M. le Docteur Juvin. Service du Docteur Bonnet

N° 25477. Fille soumise. *Blennorrhagie aiguë*, marquée par un écoulement abondant, contenant des gonocoques, d'ailleurs peu nombreux.

Début du traitement, le 27 septembre 1922, par de grands lavages avec la solution de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal à 1 ‰.

Le 1^{er} octobre, sous l'influence des injections quotidiennes, les gonocoques ont disparu. Le 7, l'urètre est sec, mais la

pression fait sourdre d'une glande de Skeene une goutte de pus ne contenant pas de gonocoques. Sort guérie.

OBSERVATION XIX

En collaboration avec M. le Médecin-Major Siraudin

G... *Blennorrhagie aiguë*, apparue le 28 janvier.

Le malade est examiné le 29, dans la matinée. Il présente un écoulement muco-purulent avec douleurs à la miction. 1^{er} verre d'urine, trouble ; 2^e verre, clair. L'examen microscopique décèle la présence dans le pus de gonocoques extra-cellulaires nombreux et intra-cellulaires en petit nombre. Quelques cellules épithéliales mêlées à de nombreux leucocytes. Le traitement est institué le 29 et consiste en injections avec une solution au 1/20. (Technique de Janet). Le 1^{er} février, l'écoulement a diminué, la douleur à la miction est plus faible. Dans le pus, on constate des gonocoques surtout extra-cellulaires. Le traitement est continué avec des injections à un taux plus faible. On pratique des injections bi-quotidiennes avec une solution à 1/200.

Le 10 février, l'écoulement a cessé. Les 2 verres d'urine sont clairs. Le malade, revu plusieurs fois, n'a présenté aucun suintement. Guérison en 13 jours.

OBSERVATION XX

En collaboration avec M. le Médecin-Major Siraudin

M. R... *Blennorrhagie aiguë*, apparue le 11 janvier.

S'est présenté à la consultation le 12 janvier avec un écoulement peu abondant, mais franchement purulent, avec des phénomènes inflammatoires peu accusés. Le pus contient de nombreux gonocoques extra et intra-cellulaires. 1^{er} verre d'urine, trouble ; 2^e verre, clair. Traitement abortif tenté suivant la technique habituelle, avec des injections au 1/20. Le 20 janvier, l'écoulement est très minime mais contient encore des gonocoques. C'est pourquoi le traitement avec des solutions à un taux plus faible est institué. Injections quotidiennes avec une solution à 1/200. Le 19 janvier, écoulement insignifiant contenant quelques gonocoques extra-cellulaires. Il

faut parcourir plusieurs champ de la préparation pour en découvrir.

Le 20 janvier : le matin, le méat est collé, il est très difficile de faire sourdre une très petite quantité de pus. Le 1^{er} verre d'urine est à peine trouble. L'examen microscopique décèle la présence de nombreuses cellules épithéliales et de quelques leucocytes.

Jusqu'au 1^{er} février, date à laquelle le malade a repris son service, les examens pratiqués n'ont révélé aucun gonocoque. Depuis cette époque, le malade, revu plusieurs fois, n'a présenté aucune rechute, malgré un travail à cheval quotidien de longue durée. Guérison en 21 jours.

OBSERVATION XXI

Recueillie en collaboration avec M. le Médecin-Major Bonnet

Maréchal des logis X... *Blennorrhagie aiguë*, apparue le 10 janvier. Le malade se présente à la consultation le 13. Il avait absorbé des capsules d'essence de térébenthine comme traitement.

Écoulement abondant, franchement purulent contenant de nombreux leucocytes et des gonocoques intra-cellulaires particulièrement abondants ; quelques rares cellules épithéliales. 1^{er} verre d'uriné seul trouble. Le traitement est institué le 13 avec des injections à 1/200 pratiquées deux fois par jour.

Le 20 janvier, l'écoulement est extrêmement faible, il contient encore quelques gonocoques surtout extra-cellulaires.

Le 25 janvier, l'examen du pus montre surtout des cellules épithéliales et très peu de leucocytes ; on ne trouve que de très rares gonocoques en parcourant très attentivement la préparation. Les injections sont faites au taux de 1 ‰.

Le 30 janvier, l'écoulement a cessé. Toutefois le 1^{er} verre d'urine du matin est légèrement trouble. On continue les injections et le 5 février les urines sont devenues absolument claires. Le malade, revu depuis, n'a présenté aucun suintement. Guérison en 23 jours.

B. Traitement des affections oculaires

Les sels d'argent sont communément employés en ophtalmologie. Après le nitrate d'argent qui, malgré les dangers que présente son emploi, reste encore le médicament de premier rang dans l'ophtalmie blennorrhagique, les diverses combinaisons de l'argent ont été utilisées.

Nous avons vu dans le cours de notre travail avec quel enthousiasme Darier avait accueilli l'apparition de nouveaux médicaments pour la plupart d'origine allemande : argentamine, argonine, protargol... Et, en effet, ces préparations avaient pour elles l'avantage d'être moins offensantes pour l'œil. Chacune d'elles présentait toutefois des inconvénients. Rappelons entre autres que le protargol est d'une application douloureuse, que l'argyrol peut donner de l'argyrose...

A notre tour, nous avons tenté d'essayer la nouvelle préparation française qui constitue le but de notre travail.

Nous l'avons utilisée en ophtalmologie, après expérimentation chez les animaux, parce que ses applications sont indolores, parce que les solutions, même à un titre élevé, ne sont nullement irritantes et qu'elles sont bien tolérées en injections sous-conjonctivales. L'action antiseptique en particulier, vis-à-vis du pneumocoque, fait de la combinaison des sels biliaires et argent colloïdal un agent pour ainsi dire spécifique de la conjonctivite due au pneumocoque. Si nous nous souvenons de ce qui a été dit des sels biliaires, nous voyons, en effet, que ceux-ci ont donné à Morax et à Gabrielidès des résultats nettement favorables.

Or, dans la préparation qui nous occupe, nous deman-

dons en plus à l'argent l'action antiseptique que tous lui reconnaissent. En outre, l'action cytolytique des sels biliaires est singulièrement favorisée dans la déterision des ulcères cornéens et contribue à hâter la cicatrisation.

M. le Docteur Bussy, dans son service de l'hôpital des Charmettes, a bien voulu essayer de traiter des malades avec la combinaison sels biliaires et argent colloïdal. Nous reproduisons ici bien volontiers ses résultats: Il nous a dit combien il était favorable à l'emploi de ce médicament.

La combinaison sels biliaires et argent colloïdal, peut être utilisée dans toutes les affections des membranes externes de l'œil. Quatre ordres d'affections intéressant la conjonctive sont rangées sous le nom de conjonctivites :

1° Les conjonctivites catarrhales muqueuses à pneumocoques, streptobacilles, staphylocoques, streptocoques, bacilles de Klebs-Löffler, les conjonctivites catarrhales purulentes à pneumocoques staphylocoques ou streptocoques.

2° Les conjonctivites pseudo-membraneuses à pneumocoques, staphylocoques, à bacilles de Weeks ou de Löffler.

4° Les conjonctivites granuleuses.

Dans une dizaine de cas de conjonctivites catarrhales à diplobacilles et à staphylocoques, M. le Docteur Bussy a obtenu des résultats nettement favorables avec le traitement par des instillations de solutions à 2 % de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal.

Mais les résultats sont particulièrement satisfaisants dans les conjonctivites à pneumocoques, nous en avons suffisamment exposé les raisons. Ces lésions inflammatoires guérissent, en effet, en 4 à 6 jours au lieu de 10 à

12 jours, en employant des instillations avec la solution à 1/20 pratiquées 2 à 3 fois par jour.

Comme les autres composés de l'argent, la combinaison sels biliaires et argent colloïdal est indiquée dans les conjonctivites phlycténulaires, dans lesquelles l'action cytolytante de la préparation pourra être mise heureusement à profit pour dissoudre les concrétions accumulées le matin à la base des cils et les filaments jaunâtres du cul-de-sac inférieur. Des instillations d'une solution à 10 % seront pratiquées deux fois par jour dans ces cas.

Nous n'avons pas pu, à notre grand regret, expérimenter l'action thérapeutique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal dans le traitement de l'ophtalmie blennorrhagique du nouveau-né et de l'adulte. Il est, en effet, toujours fort délicat d'essayer un médicament nouveau directement sur l'homme. Toutefois, n'avons-nous pas le droit d'avancer que les propriétés antigonococciques, associées de la bile et de l'argent, font de la préparation un agent susceptible d'être employé à titre préventif et curatif dans l'ophtalmie à gonocoques ? En effet, la combinaison sels biliaires et argent colloïdal jouit de propriétés au moins égales à celle du protargol. Or, ce médicament est très vanté par Jacqueau. Pourquoi refuser à la préparation qui nous occupe les mêmes avantages ? Nous espérons pouvoir ultérieurement apporter à ce que nous avançons une série de faits positifs.

Signalons parmi les résultats obtenus avec la combinaison sels biliaires et argent colloïdal l'amélioration de la conjonctivite granuleuse signalée dans l'observation III. Dans les kératites suppuratives, la préparation qui nous occupe peut être également employée. L'action cytoly-

sante des sels biliaires aide à la mise au net de l'ulcère, dont la cicatrisation est plus rapide.

Nous envisagerons en dernier lieu l'action thérapeutique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal dans les blépharites. Le rebord palpébral joue un rôle protecteur, dont le résultat est d'accumuler à son niveau les agents nocifs qui peuvent proliférer dans la profondeur des glandes et créer des lésions inflammatoires et suppurées.

Les blépharites se présentent soit sous la forme squameuse, soit sous la forme ulcéreuse. Dans le premier cas, des pellicules s'accumulent entre les cils, accompagnées d'une légère hyperhémie du rebord palpébral. Parfois, au lieu de pellicules, des croûtes jaunâtres se forment.

Dans le second cas, sous des croûtes jaunâtres, la peau du rebord palpébral est ulcérée, on observe des abcès dans les follicules pileux et les glandes sébacées; les cils tombent et ne repoussent plus.

Il importe de guérir ces lésions avant d'arriver au stade ultime, entraînant cette difformité disgracieuse dans laquelle le bord palpébral n'est plus garni que par quelques poils fins et isolés. En outre, à un degré plus avancé, le blépharite peut aboutir au trichiasis à la paupière supérieure, à l'ectropion à la paupière inférieure. Ces lésions se développent chez des individus prédisposés, anémiques, scrofuleux, etc., elles ont pour agent principal le staphylocoque.

On aura recours dans ces cas à ce que Darier a appelé le « savonnage » du rebord palpébral. Il suffit de badigeonner deux ou trois fois par jour le bord libre de la paupière avec une solution à 10 ou 20 % de la combinai-

son sels biliaires et argent colloïdal. Les croûtes qui adhèrent sont enlevées et les orifices glandulaires étant bien dégagés, le médicament peut pénétrer dans leur profondeur. On peut également utiliser la préparation sous forme de pommade, ce qui permet au malade de se traiter chez lui. Il lui suffira d'en placer, matin et soir, un fragment comme un grain de blé sur le bord des paupières.

En résumé, la combinaison sels biliaires et argent colloïdal est indiquée dans les diverses formes de conjonctivites, dans les kératites, dans les blépharites. Non irritante pour l'œil, indolore dans ses applications, fortement bactéricide, elle a le droit de prendre place à côté des composés de l'argent couramment utilisés en ophtalmologie.

POSOLOGIE ET MODES D'ADMINISTRATION

1° INSTILLATIONS

Solutions d'un titre variant de 2 à 10%

Combinaison sels biliaires et ar-

gent colloïdal..... 0,20 à 1 gr.

Eau bouillie..... 10 centimètres cubes.

2° BADIGEONNAGES (Savonnages de DARIER)

a) *Solution.*

Combinaison sels biliaires et ar-

gent colloïdal..... 1 à 2 gr.

Eau bouillie..... 10 centimètres cubes.

b) *Pommade.*

Combinaison sels biliaires et argent colloïdal.... 1 gr.,

Lantoline {
Vaseline { aa } 5 gr.

OBSERVATIONS

Observations dues à l'obligeance de M. le Docteur Bussy,
Ancien chef de clinique ophtalmologique

OBSERVATION I

Reynier Jules, 43 ans. Les Charmettes, 14 décembre 1922.

Petit ulcère de la cornée droite. Conjonctivite bilatérale datant de quinze jours. Sécrétions abondantes. Quatre fois par jour, instillations avec une solution à 2 %.

21 décembre : L'ulcère cornéen est cicatrisé avec petit leucomé. La conjonctivite est guérie ; il persiste un peu de rougeur du cul-de-sac inférieur.

OBSERVATION II

Joly Charles, 10 jours. Les Charmettes, 14 décembre 1922.

Conjonctivite purulente bilatérale. Pas de gonococciques, mais pneumocoques.

Quatre fois par jour, instillations avec une solution à 2 %.

21 décembre : guérison complète.

OBSERVATION III

Piétri Louis, 7 ans. Les Charmettes, 3 décembre 1922.

Trachome floride bilatéral.

Depuis quinze jours, poussée aiguë de conjonctivite ; impétigo de la face.

Instillation à 2% trois fois par jour.

Staphylocoques, dilobacilles.

10 décembre : Grosse amélioration.

17 décembre, la poussée aiguë est guérie. La conjonctivite granuleuse paraît améliorée,

C. Traitement des affections cutanées

Au début de notre travail, nous nous sommes assez longuement étendu sur les applications thérapeutiques du nitrate d'argent dans la pratique dermatologique. Depuis Alibert, en effet, les dermatologistes ont eu recours à ce médicament pour traiter un certain nombre de dermatoses, parmi lesquelles l'impétigo et diverses variétés d'eczéma. La combinaison sels biliaires et argent colloïdal, dont nous avons énuméré les avantages sur le nitrate d'argent, nous a paru susceptible de rendre des services dans le traitement de quelques affections cutanées.

Nous n'avons pu entreprendre l'étude complète de cette thérapeutique. Nous nous sommes contenté d'expérimenter le médicament dans le traitement des maladies cutanées chez l'enfant.

La peau de l'enfant, au cours de la première enfance, est particulièrement prédisposée à l'éclosion des dermatoses de nature infectieuse. L'épiderme à cet âge est, en effet, extrêmement fragile; pour peu que des contaminations se produisent, causées par les germes de l'atmosphère, les linges, les mains de l'entourage, le tégument, dont la défense est mal assurée, devient le siège de lésions infectieuses.

En outre, à côté de ces lésions d'origine exogène, l'enfant peut présenter également des manifestations d'origine endogène, telles que l'eczéma susceptible de devenir le siège d'infections secondaires.

C'est aux lésions d'origine exogène que nous nous sommes adressé pour nos essais thérapeutiques.

Nous nous contenterons de citer en passant les érythèmes si fréquents en médecine infantile, dont le seul traitement efficace et qui fait merveille est l'emploi du linge stérilisé. M. le Professeur Weill est l'instigateur de cette méthode. Il l'a employée également avec le plus grand succès dans le traitement des abcès multiples chez l'enfant. Grâce à ce moyen essentiellement prophylactique, en peu de jours, les érythèmes disparaissent. La combinaison sels biliaires ne sera qu'une médication adjuvante dans des cas d'érythème susceptibles de se compliquer de pyodermite.

Les pyodermites sont des affections d'une extrême fréquence. Les diverses variétés de streptocoques et de staphylocoques pénétrant à la faveur d'une plaie cutanée, d'une fissure de la couche cornée, ou même simplement par les orifices pilo-sébacés ou sudoripares sont la cause des diverses pyodermites.

Au staphylocoque, on attribue l'impétigo et spécialement la variété dite impétigo de Bockardt, les folliculites, le furoncle, l'anthrax, au streptocoque, la variété d'impétigo, dite impétigo de Tilbury Fox, et l'echtyma. En outre, l'association du streptocoque et du staphylocoque peuvent être la cause de pyodermites. Enfin, celles-ci peuvent venir se greffer sur des lésions cutanées préexistantes.

Parmi ces manifestations très polymorphes dues aux pyogènes, l'impétigo vulgaire est assurément le plus fréquent chez les enfants. Nous n'avons nullement pour but de le décrire, mais simplement d'exposer les résultats obtenus avec l'emploi de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal. Ainsi que l'a dit M. le Professeur Weill, l'impétigo est une infection locale et superficielle qui se

prête admirablement à l'antisepsie. La méthode de traitement est simple.

Le foyer malade, mis à nu et les pustules ouvertes, on passe sur l'ulcération impétigineuse un tampon d'ouate imbibé d'une solution de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal à 2 5 %. Rapidement une croûte se forme qui tombe au bout de quelques jours, découvrant un épiderme nouveau. Si le premier badigeonnage n'a pas donné de résultat, on constate qu'il se forme autour de la croûte une zone érythémateuse accompagnée d'un peu de tuméfaction. Il suffit alors de détacher la croûte et de faire un nouveau badigeonnage avec une solution à un taux plus élevé, 10, 15 et même 20 %. Mais, en général, un badigeonnage suffit, ainsi que le démontrent les observations que nous reproduisons. La guérison survient plus rapidement qu'avec le protargol. En vingt-quatre heures, dans les observations II et III, les pustules avaient commencé à se dessécher.

Les applications de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal ont pour effet de détruire les germes pathogènes. La peau délicate des nourrissons tolère très bien les applications de la solution à 2 et 5 %. Nous avons observé deux nourrissons atteints d'impétigo de la région péri-buccale, traités par le médicament. Aucun des deux n'a présenté le moindre signe de gêne ou d'intolérance. Comme les solutions ne tachent pas le linge, elles peuvent être utilisées sans qu'il soit utile de prendre des précautions spéciales.

L'echtyma, lésion due au streptocoque, intéressant le derme et par conséquent plus profonde que l'im-

pétigo, peut être également traité par les solutions à 2 ou 5 %.

Le médicament agit par son action antiseptique, mais il est un fait qui mérite qu'on s'y arrête. Si l'on considère la composition chimique de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, on constate qu'elle contient 1,6 % de soufre, dont les propriétés curatives sont amplement démontrées. Il n'y a aucune raison pour que le soufre contenu dans cette préparation soit dépourvu d'action. Peut-être pourrait-on utiliser plus largement dans les dermatoses ce médicament dans lequel le soufre est sous une forme « organique » peut-être plus assimilable par les tissus. La combinaison sels biliaires et argent colloïdal serait alors à employer dans les cas où la médication soufrée est indiquée, en particulier dans les lésions qui ont pour centre le follicule pileux.

Il s'agit là d'une hypothèse gratuite. Le temps nous a manqué pour en fournir la vérification. En attendant, que d'autres apportent une nouvelle contribution à l'étude de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal en dermatologie, il faut retenir que dans l'impétigo de la première enfance, le médicament donne de bons résultats.

POSOLOGIE ET MODES D'ADMINISTRATION

Badigeonnages.

Solution dont le titre varie de 2 à 5 %

Combinaison sels biliaires et argent colloïdal..	0,50.
Eau bouillie.....	25 gr.

OBSERVATIONS

Observations dues à l'obligeance de M. le Professeur Weill

OBSERVATION I

B... René, 5 mois. Broncho-pneumonie. L'enfant a présenté, au cours de sa maladie, une poussée d'impetigo étendue siégeant sur l'abdomen. Badigeonnages quotidiens avec une solution à 2 % de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, après avoir détaché les croûtes. La guérison est survenue le 5^e jour.

OBSERVATION II

B... Georges, 4 mois. Entré à la Crèche St-Ferdinand pour tuberculose pulmonaire. Le 23 novembre, l'enfant présente des lésions d'impétigo généralisées. Le 25 novembre, le traitement est institué avec des badigeonnages avec une solution à 2 %. En 24 heures, on obtient la cicatrisation des lésions ulcéreuses.

OBSERVATION III

Ch... Marguerite, 2 ans. Entrée à la Crèche Saint-Ferdinand pour des lésions d'impétigo généralisé. Le point de départ en est peut-être une cicatrice large, rayonnée, suppurant encore

au niveau de la région sus-claviculaire droite. La face présente de l'impétigo au niveau du bord libre des paupières, des orifices du nez, de la lèvre supérieure. Dans le dos, sur l'abdomen, quelques éléments. Aux fesses, érythème pseudo-syphiloïde. A la suite de badigeonnages avec la solution à 2 % de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal, ces lésions se sont nettement améliorées.

Au bout de 24 heures, les pustules nombreuses de la cuisse et des fesses commencent à se dessécher. A la suite du traitement, les lésions ne se présentent plus que sous forme de petites zones croûteuses ou squameuses. L'impétigo de la face caractérisé par des lésions suintantes avait à peu près disparu. Les ulcérations très profondes étaient presque complètement cicatrisées.

OBSERVATION IV

P... André, 6 mois $\frac{1}{2}$. Entré à la Crèche Saint-Ferdinand, le 20 novembre 1922, pour broncho-pneumonie, ayant évolué vers la guérison.

Le 7 janvier, au début de la convalescence, l'enfant présente des lésions d'impétigo qui disparaissent sous l'influence du traitement avec la solution à 2 % de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal. Une récurrence de l'affection observée les jours suivants est traitée de la même manière.

Le 11 janvier, l'enfant sort guéri de la Crèche.

OBSERVATION V

C..., 2 ans. Entré pour tuberculose pulmonaire à la Crèche Saint-Ferdinand. A la suite de la coqueluche, l'enfant a présenté un impétigo extrêmement rebelle siégeant à la face et en particulier au niveau de la région péri-buccale.

Traitées par des badigeonnages quotidiens avec une solution à 2 %, les lésions se sont améliorées et ont abouti à la guérison en 15 jours.

OBSERVATION V.

B... Rose, 18 mois. En traitement à la Crèche Saint-Ferdinand, pour coqueluche.

Présente de l'impétigo de la région péri-buccale, très résistante, car, sous l'influence des quintes, les ulcérations ont formé de véritables crevasses saigneuses, ayant provoqué une grosse tuméfaction de la lèvre supérieure. Les lésions, sous l'influence du traitement par des badigeonnages quotidiens avec la solution à 2 %, se sont modifiées rapidement. Les lèvres ont repris leur aspect normal et les ulcérations ont guéri, sans que l'enfant ait été incommodé un seul instant par le traitement dont la durée a été de 10 jours.

OBSERVATION VII

J... Joseph, 17 mois. Venu à la Crèche Saint-Ferdinand pour impétigo des lèvres très rebelle ; il s'agissait d'une récursive aggravée par le grattage. La guérison de cette lésion a été obtenue en 15 jours avec des applications quotidiennes de la solution à 2 %.

OBSERVATION VIII

B... René, 5 mois. Broncho-pneumonie, au cours de laquelle est apparu de l'impétigo du cuir chevelu. De nombreuses petites pustules recouvrent la tête. Le traitement avec la solution à 2 % a été employé suivant la technique en usage à la Clinique de médecine infantile. Les lésions du cuir chevelu ont guéri en une semaine.

CONCLUSIONS

I. Les nombreux sels et composés de l'argent doivent leur action antiseptique uniquement au radical argent.

II. La combinaison sels biliaires et argent colloïdal constitue un médicament dont les deux composants réalisent une synergie médicamenteuse grâce à l'association des sels biliaires et de l'argent colloïdal.

III. Les sels biliaires jouissent de propriétés cytolytiques que l'on peut mettre à profit pour hâter la dissolution des sécrétions purulentes. Ils sont antiseptiques, en particulier vis-à-vis du pneumocoque et du gonocoque. Ces propriétés ont été utilisées en thérapeutique.

IV. La combinaison sels biliaires et argent colloïdal est très soluble dans l'eau et la glycérine. Parmi les composés de l'argent seule elle est soluble dans l'alcool.

Elle renferme 12,5 % d'argent, 87,5 % de sels biliaires, 1,6 % de soufre, 1,8 % azote.

V. Expérimentalement, la combinaison sels biliaires et argent colloïdal est un composé stable, vis-à-vis des solutions albumineuses et chlorurées. Sa toxicité est extrêmement faible. Non irritant, ce médicament jouit de propriétés antiseptiques marquées; 0 gr. 40 % empêchent la culture du pneumocoque, du streptocoque et du staphylocoque.

VI. Les éléments du pus blennorrhagique en présence d'une solution à 4 % de la combinaison sels biliaires et argent colloïdal subissent en une demi-heure une cytolyse complète.

VII. L'emploi clinique du médicament est judicieux :

1° *En vénérologie* : Dans le traitement abortif de la blennorrhagie où il s'est montré efficace ;

Dans le traitement de la blennorrhagie aiguë, dont il diminue l'écoulement et raccourcit la durée.

Le traitement est fort peu douloureux et ne détermine aucune irritation au niveau de la muqueuse uréthrale.

2° *En oculiste* : Dans le traitement des affections des membranes externes de l'œil et en particulier dans la conjonctivite à pneumocoques.

3° *En dermatologie* : Dans l'impétigo des nourrissons, dont il rend la guérison plus rapide sans provoquer aucune douleur.

VU :

Le Président de thèse,
NICOLAS.

VU :

Le Doyen de la Faculté,
J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 23 février 1923.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université.

Pour le Recteur et par délégation,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
DEPÉRET.

BIBLIOGRAPHIE

- ALIBERT. — Monographie des dermatoses, 1835, 2^e édition. fl
- F. ARLOING, LANGERON et DUFOURT. — *Académie de Médecine*, 29 novembre 1921..
- F. ARLOING, THÉVENOT et DUFOURT. — *Académie de Médecine* févr. 1921.
- S. ARLOING. — Les virus, 1890.
- AUGIS. — De l'instillation de nitrate d'argent dans les affections de l'urèthre et de la vessie de nature blennorrhagique. — *Thèse de Bordeaux*, 1887, 1888.
- AOUST J. — Contribution à l'étude expérimentale de la vaccination antirabique. Expériences sur les prétendues propriétés antirabiques de la bile. — *Thèse de Montpellier*, 1900-1901.
- BALZER. — Traité de Médecine et thérapeutique de Brouardel, 1896.
- Traité de Thérapeutique appliquée de A. Robin, 1896.
- BARNÈS. — The methods of using argyrol. *Medical fortnightly*, St-Louis 1902, p. 721.
- BARNES et HILLES. — A new silver substitute for silver nitrate. *Medical Record*, New-York 1902, p. 814.
- BEHRING. — *Deutsche Medezinische Wochenschrift*, 1887.
- BENARIO. — *Deutsche Med. Wochen*, 1894.
- BESNIER. — Traité de l'eczéma et du psoriasis.
- Traité de thérapeutique appliquée.
- BEYER. — Das verhalten des loslichen silber ins Körper. *Therap. Monast. T. VI*, p. 8 et 10 et *Med. Muncher Wochensch.*, p. 331 à 336.

- BLANC J. — Contribution à l'étude du collargol ou argent colloïdal.
Thèse Montpellier 1902-1903.
- BOUCHARD et ROGER. — Traité de pathologie générale T. I., p. 227.
- BOURGUIGNON. — De l'argent colloïdal. *Thèse Paris*, 1907-1908.
- BREDIG. — Action diastasique du platine colloïdal et d'autres métaux.
C. R. Académie des sciences T. CXXXII, 1901, p. 490.
- BRÉNAC. — Le nitraté d'argent en dermatologie et syphiligraphie.
Thèse, Paris 1907-1908.
- BROCQ. — Traitement des maladies de la peau, 1892.
— Traitement des eczémateux. *Rev. gén. de clinique de thérapeutique*, 1888.
— Traité de dermatologie pratique, 1907.
- CAILLEUX. — Recherches sur le traitement des métrites par le protargol.
Thèse, Paris 1899-1900.
- CALMETTE et GUÉRIN. — Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux bovin cultivé sur la bile. *C. R. Académie des sciences*, T. CXLVII, 28 décembre 1908, p. 1456.
— Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux d'origine bovine cultivé sur bile de bœuf glycérimé.
C. R. Académie des sciences, T. CXLIX, 2 novembre 1909, p. 176.
- CARLE. — *La Clinique*, mars 1910.
— *Consultations médicales françaises* 1910, n° 24.
- CARNOT. P. — Opothérapie. *Bibliothèque thérapeutique de Gilbert et Carnot*.
- CARREL et DEHELIY. — Le traitement des plaies infectées.
Collection horizon.
- CARREY LÉA. — Sur les modifications allotropiques de l'argent. *Am. J. of Sciences*, T. XXXVII, p. 476, et *Philadelphie*. T. XXXVIII, p. 48.
— Les propriétés de l'argent allotropique. *Am. J. of Sciences*. T. XXXVIII, p. 347,

- CASTELLANI A. — Il taurocholate di soda per la profilassi anti-gonococcica.
Annali di medicina navale et coloniale, T. XXV, 1919, 1-2.
- CHARRIN. — *C. R. de la Société de Biologie*, 1907, p. 483.
- CHARRIN, V. HENRI et MONIER VINARD. — Action des solutions d'argent colloïdal sur le bacille pyocyanique. *C. R., de la Société de Biologie*, 1906, p. 120.
- CHASSEVANT et POSTERNAK. — Argent colloïdal.
Presse Médicale, 4 avril 1903.
- CHEVALIER. — De l'emploi du collargol dans les affections des membranes de l'œil.
Thèse de Paris, 1905-1906.
- CHIRIÉ et MONIER VINARD. — Action expérimentale in vitro et in vivo de l'argent colloïdal électrique dans le traitement de la pneumonie.
C. R. de la Société de Biologie, 1906, p. 673.
- CLUZET. — *C. R. de la Société de Biologie*, 22 mars 1901.
- CREMER. — Contribution à l'étude de la blennorrhagie.
Thèse Paris, 1907-1908.
- DARIER. — Nouveaux sels d'argent indolores, leur supériorité sur le trop caustique nitrate d'argent.
Clinique ophtalmologique, janvier et mars 1898.
- Des nouveaux sels d'argent en thérapeutique oculaire. Argentamine, sulphophénate d'argent, argonine, itrol, actol, protargol.
Bulletin général de thérapeutique, 1898.
- Deux nouvelles préparations d'argent absolument indolores : Argyrol, collargol. Leurs indications en thérapeutique oculaire.
Clinique ophtalmologique, avril 1908.
- DAUBER. — *Munchener Medizinische Wochenschrift*, 1904, n° 7.
- DÉHU. — De l'antisepsie et des lavages dans le traitement de la blennorrhagie.
Thèse Montpellier, 1892-1893.
- DEVERGIE. — Traité pratique des maladies de la peau.

- DIDAY. — Traitement local antiparasitaire de la blennorrhagie.
Lyon Médical, 1884, et *Bulletin Médical*, 1884.
- La pratique des maladies vénériennes, 1890.
- DUBOURG. — Contribution à l'étude du collargol en particulier dans le traitement des cystites.
Thèse Bordeaux, 1908-1909.
- DUCLAUX. — Les Colloïdes, 1920.
- EGRET. — Etude critique sur les résultats fournis par les injections antiseptiques dans le cours de la blennorrhagie.
Thèse Paris 1890-1891.
- EL. KRADAM. — Du protargol dans l'ophtalmie blennorrhagique.
Thèse Lyon, 1902-1903.
- ELSAESSER. — Sur l'argaldine. *Der Voch*, 1914.
- FOA et AGAZOTTI. — Sull'azione microbica e antitossica dell'argento colloïdale.
Giornale della R. Accad. di Medicina di Torino. Vol. XIII. Anno LXX. Fasc. 5-6.
- Recherche sull'argento colloïdale.
Comm fatta alla R. Accad. di Medici di Torino, 12 avril 1907.
- FOLLET. — Les injections d'argent métallique en thérapeutique.
- FOURNIER. — La blennorrhagie. *Dictionnaire de Jaccoud*, 1886.
- FRENKEL et CLUZET. — *Journal de physiologie et pathologie générale*, 15 mars 1901.
- FURST. — De la prophylaxie et du traitement de l'ophtalmo blennorrhée.
Fortschr der med. 1898. Heft 4.
- GABRIELIDES. — *Revue medico-pharmaceutique*, 1903, p. 281.
- *Ophthalmologie microbiologique*, 1907, p. 254.
- GAILLETON. — Traité élémentaire des maladies de la peau, 1874.
- GENNET. — Etude comparée des réactions de Hay et Salkowski dans l'urine.
Thèse Paris, 1901-1902.
- GIRARD. — Du protargol et de son emploi en oculistique,
Thèse Nancy, 1897-1898.

- GLÉY et LAMBLING. — *Revue biologique du nord de la France*, 1888, T. I.
- GRAHAM. — *Lieb. ann.* 1862.
- GUILLON. — De l'argyrol en thérapeutique urinaire.
Bulletin et mémoires de la Société de médecine et chirurgie pratiques, février 1902.
- *Tribune médicale*, février 1905.
- GUYON. — Leçons cliniques sur les maladies des voies urinaires, Paris, 1885.
- Le nitrate d'argent en chirurgie urinaire.
Mercredi Médical, février 1891.
- HAIDOUTOFF. — Essai comparatif sur le traitement de la blennorrhagie par les lavages vésicaux.
Thèse Paris, 1897-1898.
- HARMONIC P. — Traitement des épидидymites blennorrhagiques par les injections interstitielles d'électrargol. *Association française d'urologie*. Procès-verbal 1919.
- HEIFF. — *Gynäkologisch Rundschau*, 1907.
- HENRI V. et MEYER A. — Traité de physique de O. D. Chwolson. Trad. Davaux, 1907.
- *Revue générale des sciences*, 1904, p. 1015.
- HOOR. — *Klinische Monast blatter*, 1896 et 1898.
- *Centralblatt für hängen keilkunde*, 1899.
- HUTEAU. — *Revue pratique des maladies des organes génito-urinaires*, 1909.
- IMRE J. — De l'éthylène diamine phosphate d'argent.
Journal Hongrois Szemenex n° 5, 1895, traduit par Darier.
- ISCOVESCO. — Les lipoides. *Presse Médicale*, 2 août 1922.
- JACOBSON. — Traitement de l'impétigo par le nitrate d'argent.
Thèse Paris, 1902-1903.
- JACQUEAU. — Le traitement de l'ophtalmie des nouveau-nés.
Journal de Médecine de Lyon, 20 mars 1922.

- JADASHON. — Ueber die Behandlung des Gonorrhoe mit argen-
tum casein.
Archiv. für dermatologie und syphilis, 1895. T. XXXII,
p. 179.
- JANET. — Traitement abortif de la blennorrhagie par l'argyrol.
Journal d'urologie médicale et chirurgicale, 1913.
- Traitement de la blennorrhagie aux armées et à l'inté-
rieur.
Association française d'urologie 1910-1911-1919.
- JEANBRAU, — Précis de pathologie chirurgicale. T. IV.
— *Association française d'urologie*, 1908-1909.
- KLEMM. — *Archiv. für Verdaungs Krankheit*, 1903.
- KREISSE. — *Wiener med. Wochen*, 1885.
- KOLBRUMMER. — *Munchen Medicin. Wochen*, 1909.
- LAPERSONNE (DE). — Chronique du praticien. *Presse Médicale*,
mai 1905.
- LAUMONIER J. — La colloïdothérapie. Résultats cliniques, 1920.
Alcan, Edit.
- Les Nouveaux traitements des gonococcies.
Bulletin général de thérapeutique, 1917, p. 294.
- LAURENT. — Prophylaxie des conjonctivites chez les nouveaux-
nés.
Thèse Toulouse, 1905.
- LAVAUX. — Emploi du nitrate d'argent dans la blennorrhagie
aiguë.
Revue générale de clinique et thérapeutique, 1888.
- LEBRETON P. — Le traitement abortif de la blennorrhagie aiguë.
Revue d'Urologie, 1913. T. I., p. 203.
- LEGUEU P. — Traitement de la blennorrhagie.
Revue générale de clinique et thérapeutique, 1917,
p. 692.
- LE FUR. — Traitement de la blennorrhagie et de ses compli-
cations. *Revue générale de clinique et thérapeutique*,
1919, p. 113.
- LEGRAND. — Du collargol en obstétrique. *Thèse Paris*, 1903.

LÈREDDE. — *Presse Médicale*, mars 1899.

LICOURT. — Du traitement abortif pratique de la blennorrhagie chez l'homme.

Thèse Nancy, 1911-1912.

LOHLEIN W. — Ueber die Einwirkung gallensaurer saltze auf gonokoken.

Klin. monatsblatten für Augenheilkunde, vol. 46, 1908, p. 522.

— Ueber die Einwirkung gallensaurer saltze auf gonokokenhaltiges.

Klin. monatsblatten für Augenheilkunde, vol. 47, 1909, p. 237.

MAC DONAGH. — The chemiothérapeutic treatement of gonorrhea. *Brit. med. J. Lond.* 1918, p. 31.

MAC MUN. — Colloïd silver in inveterate prostatic gleet. *Brit. Med. J. Lond.*, 1917, p. 685.

— The principales of modern méthodes in urethritis. *Practitioner. Lond.* 1917, p. 373.

MALAQVIN. — Des métaux colloïdaux.

Thèse Paris, 1898-1899.

MERGL. — Die Anwendung des Itrols bei augenleiden. *Aerzliche Rundschau*, p. 48.

MERK. — *Annales* 1900-1901.

MEYER. — Uber die bactéricide Wirkung des Argentum casein (argonine).

Zeitschrift für hygien und infections krankeiten, 1895.

MOINSON. — Les blépharites et leur traitement par le protargol. *Thèse Paris*, 1898-1899.

MORAX. — *Congrès de la Société française d'ophthalmologie*, 1907.

— *Annales d'oculistique*, 1907, p. 361.

NEISSER. — Lettre de Neisser à Darier, parue dans la *Clinique ophtalmologique*, n° 6, 1908.

— *Dermatologisches Centralblatt*, 1897, n° 1.

NETTER. — *Presse Médicale*, 1903.

— *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1902 et 1907.

— Compte rendus de la Société de biologie, 1907, n° 12.

— *Progrès Médical*, 1907 et 1908.

NENADOVIC. — Traitement du trachôme par l'itrol.
Congrès de Moscou, 1897.

NICOLAS. — *Traité des Maladies vénériennes*.

NICOLLE et ADIL BEY. — Action de la bile sur le pneumocoque
et diverses autres bactéries.
Annales de l'Institut Pasteur, 1907, p. 20.

PAGE G. B. — A review of the treatment of acute gonorrhea.
J. Royn, av. med. S. Lond., 1917, p. 85-90.

PICARD. — Les injections dites abortives de nitrate d'argent.
Société de médecine pratique, 15 janvier, 1890.

PICCARDI. — Largirina (ossi acido albuminato d'argento) nella
cura della infezione blennorrhagica.
Giornale italiano de mal. ven. Milano, 1919, IX, p. 200.

RAULIN J. — Etudes chimiques sur les végétaux.
Annales des sciences naturelles. Botanique, 1869, XI.

REBIERRE. — C. R. de la Société de biologie, II, 1907, p. 675.
C. R. de la Société de biologie, I, 1908, p. 72 et 150.
C. R. de l'Acad. des Sciences, 1909, p. 354.
Thèse de Doctorat ès sciences, Paris, 1916.

RENAULT. — Le traitement de la blennorrhagie chez l'homme.
Presse Médicale, 1917, p. 674.

RICHARD. — Du traitement des uréthrites gonococciques chez
l'homme par les injections abortives d'argyrol.
Thèse Paris, 1919-1920.

RITTER et HOFFMANN. — Influence des sels biliaires sur le gono-
coque. *Wiener Klinische Wochenschrift*, n° 44, 1912,
p. 1741.

RIVOSCH. — *Thèse Dorpat*, 1891.

ROBIN. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1906, p. 487.

- ROGER. — La toxicité de la bile. *Presse Médicale*, mars 1912.
- Influence de la bile sur la production des poisons putrides de l'intestin.
C. R. de la Société de biologie, décembre 1909.
- SAKKA. — Réaction de Hay. Etude expérimentale et clinique.
Thèse Paris, 1916.
- SARD (DE). — L'argyrol dans le traitement de l'uréthrite blennorrhagique.
Presse Médicale, 13 février 1909.
- SCHLOSSMANN. — *Thérap. monatshefte*, n° 5, 1899.
- SCHOEFFER. — Uber den desinfections werth des achtylen diaminsilver phosphats.
Zeitschrift für hygien und infections krankeiten, 1891.
- Uber den infections Weith.
Zeitschrift für hygien und infections krankeiten, 1895.
- STODEL. — Les colloïdes en biologie et en thérapeutique.
Thèse Paris, 1908.
- STRASBERG. — *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1914.
- TAUSARD. — *Journal des praticiens*, 1905.
- TIEDEMANN et GMÉLIN. — Recherches sur la route que prennent diverses substances pour passer de l'estomac et du canal intestinal dans le sang. Paris, 1821.
- VACHER. — De l'emploi de l'argyrol dans le traitement précoce de la blennorrhagie chez l'homme.
Thèse Paris 1913-1914.
- VALENÇON. — De l'emploi du protargol et en général des sels d'argent en oculistique.
Thèse Paris, 1897-1898.
- VALLÉE. — Recherches sur les propriétés neutralisantes de la bile à l'égard du virus rabique.
Annales de l'Institut Pasteur, juin 1899.

VÉRDERAME. — Experimentale untersuchungen uber bacteriolytische wirkung des galle und ihre saltze gegenuber den augenpathogenese keimen, besonders pneumokokken infection der kornea.

Klinische monatsblätter für augenheilkunde, vol. 46, 1908, p. 289.

VINCENT. — Action antitoxique de la bile sur les toxines microbiennes de l'intestin.

C. R. de la Société de biologie, 11 déc. 1909.

C. R. de la Soc. de biologie, 1^{er} février, 2 et 9 mai 1908.

WITANOFF. — Contribution à l'étude de la blennorrhagie par les sels d'argent. *Thèse Paris* 1895-1896.

WOELKER et LICHTENBERG. — *Munchener Medizinische wochenschrift*, 1905, n° 33 et 1906 n° 3.

VOLFBERG. — *Wochenschrift für therapie und hygien des Anges*, 1902, n° 5.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I	11
------------------	----

Le nitrate d'argent.

CHAPITRE II	27
-------------------	----

Les combinaisons de l'argent avec les matières protéiques

- 1° Le protargol.
- 2° L'argonine.
- 3° Le novargan.
- 4° L'argine.
- 5° L'argaldine.

CHAPITRE III	41
--------------------	----

Les combinaisons de l'argent avec des dérivés des albumines de moins en moins complexes et les sels organiques d'argent.

- 1° L'argyrol.
- 2° L'albargine.
- 3° Le Hekonone.
- 4° Le solargyl.
- 5° L'argentamine.
- 6° L'argoplex.
- 7° Le tachiol.
- 8° L'actol.
- 9° L'itrol.

- 10° Lichtargan.
- 11° Le sophol.
- 12° L'argentol.
- 13° L'uranoblen.

CHAPITRE IV	59
-------------------	----

Les solutions colloïdales d'argent :

- A Considérations générales sur les métaux colloïdaux.
- B Propriété physico-chimique.
- C Action physiologique.
- 1° Le collargol.
- 2° La lysargine.
- 4° L'électargol.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I	89
------------------	----

Considérations sur les sels biliaires.

- A Préparation et réaction.
- B Action physiologique.
- Toxicité.
- Pouvoir hémolytique et cytolysant.
- C Action antiseptique. Applications thérapeutiques.
- Action antifermentescible.
- Action sur le bacille tuberculeux et le virus rabique.
- Action sur le pneumocoque. Applications cliniques.
- Action antigonococcique. Applications cliniques.

CHAPITRE II	117
-------------------	-----

La combinaison des sels biliaires et de l'argent colloïdal.

- A Propriétés physico-chimiques.
- B Etude expérimentale.
- 1° Stabilité.
- 2° Toxicité.
- 3° Action irritante.
- 4° Action antiseptique.
- 5° Action cytolysante.

CHAPITRE III	151
--------------------	-----

Etude Clinique.

A Traitement des affections des voies génito-urinaires.

1° Traitement abortif de la blennorrhagie.

2° Traitement curatif de la blennorrhagie aiguë.

3° Traitement de l'urétrite secondairement totale.

Posologie et modes d'administration.

Observations.

B Traitement des affections oculaires.

Posologie et modes d'administration.

Observations.

C Traitement des affections cutanées. -

Posologie.

Observations.

CONCLUSIONS	189
-------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	193
---------------------	-----
